

**BEHANDLUNGSERGEBNISSE
BEI OPERIERTEN UND BESTRAHLTEN
HYPOPHYSENADENOMEN**

Irmtraut Daubenschütz

1977

Aus der Neuroradiologischen Abteilung
(Abteilungsvorsteher: Prof. Dr. K. Decker)
der Psychiatrischen Klinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. H. Hippus)

BEHANDLUNGSERGEBNISSE BEI OPERIERTEN UND BESTRAHLTEN
HYPOPHYSENADENOMEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Irmtraut Daubenschütz
aus München

1976

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Decker

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.2.1977



Handwritten section header.

Handwritten section header.

Handwritten text.

Handwritten text.

Handwritten text.

Handwritten text.

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Handwritten section header.

Handwritten section header.

Handwritten text.

Handwritten text.

Handwritten text.

Handwritten text.

Handwritten text.

Handwritten text.

Handwritten text.

Handwritten section header.

Handwritten text.

Handwritten text.

Handwritten text.

Handwritten text.

Handwritten section header.

Handwritten text.

Handwritten text.

Handwritten text.

Handwritten text.

Handwritten text.

Handwritten text.

Handwritten text.

Handwritten text.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. EIGENE ERGEBNISSE	3
I. Krankengut	3
II. Methodik	3
III. Tumorarten	4
IV. Alters- und Geschlechtsverteilung	5
C. CHROMOPHOBE ADENOME	7
I. Anamnese und Aufnahmebefunde	7
1. Erstsymptome und Beschwerden	
2. Klinischer Befund	
3. Augenbefund	
4. Hormone und Blutzucker	
5. Röntgenaufnahmen der Sella	
6. EEG und Hirnszintigramm	
7. Carotisangiographie und PEG	
II. Therapie	9
1. Operation	
2. Kombination von Operation und Bestrahlung	
3. Bestrahlung	
4. Indikationen und Methoden	
III. Ergebnisse	10
1. Medizinische Sofortresultate	10
a) Letalität	
b) Überlebenszeit	
c) Rezidive	
d) Befunde	
2. Soziale Frühresultate	14
a) fehlende Beobachtungen	
b) Arbeitsfähigkeit	

3. Lebende Patienten	15
a) Beobachtungszeit	
b) Rezidive	
c) Befunde der nicht Nachuntersuchten	
4. Nachuntersuchte Patienten	16
a) Arbeitsfähigkeit	
b) Beschwerden	
c) Augenbefund	
d) Sellabefund	
e) EEG	
f) Szintigramm	
g) Hormone	

D. EOSINOPHILE ADENOME	21
------------------------	----

I. Anamnese und Aufnahmebefunde	21
1. Erstsymptome und Beschwerden	
2. Klinischer und ophthalmologischer Befund	
3. Blutzucker und Hormone	
4. EEG	
5. Röntgenaufnahmen der Sella	
6. Carotisangiographie und PEG	

II. Therapie	22
--------------	----

III. Ergebnisse	23
1. Arbeitsfähigkeit	
2. Rezidive	
3. Letalität	
4. Überlebenszeit	
5. Lebende Patienten	
a) Beschwerden	
b) Geschlechtsfunktionen	
c) Augenbefund	
d) Hormone	
e) Sellabefund	
f) EEG	
g) Szintigramm	

	Seite
E. GEMISCHTZELLIGE ADENOME	27
I. Aufnahmebefunde	27
1. Beschwerden	
2. Klinischer, ophthalmologischer und endokrinologischer Befund	
3. Röntgenaufnahmen der Sella und EEG	
4. Carotisangiographie und PEG	
II. Therapie	28
III. Ergebnisse	28
1. Frühresultate und Arbeitsfähigkeit	
2. Rezidive	
3. Verschollene und verstorbene Patienten	
4. Nachuntersuchte Patienten	
a) Fall 1	
b) Fall 2	
F. BASOPHILE ADENOME	30
I. Fall 1	30
II. Fall 2	30
III. Fall 3	31
G. BESONDERHEITEN	32
I. Geburten nach Durchführung einer Therapie	32
II. Zusammentreffen von Hypophysenadenomen mit extrahypophysären Hirntumoren	32
H. ERGEBNISSE IN DER LITERATUR	33
I. Verteilung der Patienten nach Tumorart, Alter und Geschlecht	33

	Seite
II. Anamnesendauer und Beschwerden	34
III. Befunde	35
1. Störungen des Hormonhaushaltes	35
2. Neurologische und röntgenologische Tumorzeichen	37
3. Augenbefunde	37
IV. Art der Therapie mit Frühletalität	38
V. Frühresultate	39
VI. Arbeitsfähigkeit	40
VII. Rezidive	40
VIII. Überlebenszeit	41
IX. Spätresultate	41
X. Befürwortung der einzelnen Therapiearten	42
XI. Besonderheiten: Schwangerschaften nach Therapie	43
J. DISKUSSION	44
I. Tumorart, Alter und Geschlechtsverteilung	44
II. Erstsymptome und Klinik	45
III. Letalität	46
1. Operation	
2. Bestrahlung	
IV. Früherfolge	47
1. Augen	
2. Arbeitsfähigkeit	
V. Rezidive	49

	Seite
VI. Überlebenszeit	50
VII. Spätresultate	56
K. ZUSAMMENFASSUNG	58
L. LITERATURVERZEICHNIS	61

A. EINLEITUNG

Anatomische Situation

Die Hypophyse nimmt nicht nur funktionell eine zentrale Stellung ein, sondern auch anatomisch durch ihre Lage in der Schädelbasis. Sie ist auf beinahe allen Seiten von Schädelknochen umschlossen und deshalb operativ nur durch andere Organsysteme zugänglich. Die einzige Verbindung zu einer natürlichen Höhlung befindet sich im Bereich des Diaphragma sellae, einer Duraduplikatur, die die Hypophyse von der Unterseite des Gehirns trennt und die lediglich vom Hypophysenstiel durchbrochen wird. Aber auch diesem Zugang liegt das Gehirn breitbasig auf. Andere Verfahren gehen von der Nase oder vom Rachen aus.

Geschichte der Therapiemethoden

Die ersten Hypophysenoperationen wurden nach Versuchen an der Leiche (9, 32, 33) von Caton und Paul (9) unternommen. Horsley (28) gelangen die ersten erfolgreichen operativen Eingriffe auf intrakraniellern Wege. Schloffer (43) operierte 1906 erstmals transphenoidal. Seine Methode wurde von Halstead (20), Hirsch (25) und Cushing (23) modifiziert. Auch der intrakranielle Zugang wurde weiterentwickelt unter anderem von Frazier (14), Heuer (24) und ebenfalls von Cushing (23). Anfangs lag die Operationsletalität zwischen 20% und 40 %, nur in einzelnen Fällen darunter.

Um das hohe Operationsrisiko zu umgehen, versuchte man bald, dem hyperplastischen Gewebe mit Röntgenstrahlen beizukommen. 1909 veröffentlichte Gramegna (17) einen Fall eines Hypophysentumors, dem er mit einer Bestrahlung vorübergehend geholfen hatte. Etwas später vertrat Béclère (3) die Meinung, daß jeder Hypophysentumor zunächst bestrahlt werden, erst bei ausbleibendem Erfolg operiert werden sollte. Die Bestrahlung wurde wegen der anfänglich sehr hohen Operationsletalität und der relativ guten Strahlenempfindlichkeit aller Adenomtypen zunehmend bevorzugt (15). Schließlich wurde es immer mehr üblich, eine Nachbestrahlung an die Operation anzuschließen.

Die Operationsletalität konnte mit zunehmender operationstechnischer Erfahrung heruntergedrückt werden und liegt heute bei etwa 10 %. (1, 8, 18, 26) Bei Hirsch und Cushing, die mit der endonasalen bzw. der transfrontalen Methode die größte Erfahrung besaßen, lagen die Letalitätsraten sogar um oder unter 5 % (23, 25). Die Letalität hängt allerdings auch von der extrasellären Ausdehnung des Tumors und von anderen Faktoren ab.

Der Operationsletalität entsprach als unmittelbares Therapierisiko der Bestrahlung die Gefahr einer Tumorblutung. Bei Grant (18) verstarben 2 von 10 Patienten nach der Bestrahlung im Koma. Bei einem wurde als Ursache eine Blutung in den Tumor festgestellt. Auch das bestrahlungsbedingte Ödem führte zu verschiedenen Komplikationen wie Bewußtseinsstörungen, Krämpfen, vorübergehenden Lähmungen und Zunahme der Tumorsymptome (10, 21, 51). Besonders eine vorübergehende Verschlechterung des Augenbefundes wurde nicht riskiert, wenn die Augensymptome sehr schnell aufgetreten oder schon sehr ausgeprägt waren; in solchen Fällen wurde sofort operiert (7, 8, 46). Viele Autoren vertraten die Ansicht, daß in allen anderen Fällen zuerst eine Strahlenbehandlung durchgeführt werden sollte (2, 7, 15, 26, 27). In den ersten Jahrzehnten wurde die Bestrahlung von mehreren Stehfeldern in einigen Serien appliziert. Seit Anfang der 50er Jahre bedient man sich der Pendel- oder Rotationsbestrahlung.

Fragestellung

Die Abhandlung beschäftigt sich nur mit den Hypophysenadenomen. Andere Tumoren im Sellabereich wie etwa Craniopharyngeome, Meningeome u. a., werden nicht mitberücksichtigt.

Anhand von anamnestischen Daten, Anfangsbefunden, Frühresultaten und Spätergebnissen der Therapie soll der Wert der 3 Behandlungsmethoden dargestellt werden, nämlich der ausschließlichen Operation, der ausschließlichen Bestrahlung und der Kombination von Operation und Bestrahlung. Dabei werden die verschiedenen Adenomtypen getrennt untersucht.

B. EIGENE ERGEBNISSE

I. Krankengut

Unter den Aufnahmen der damaligen Universitätsnervenklinik in den Jahren 1944 - 1971 fanden sich 183 Patienten, bei denen die Diagnose "Hypophysenadenom" gestellt wurde. Bei 20 war die Diagnose nicht aufrechtzuerhalten. Sie bleiben hier außer acht.

Ausgewertet wurden die Krankengeschichten von 163 Patienten mit Hypophysentumoren (83 ♂, 80 ♀). Zum Teil waren die Patienten bereits auswärts vorbehandelt. Andere wurden wegen Rezidiven auswärts erneut operiert oder bestrahlt.

II. Methodik

Die Aufnahmebefunde, die Art der Therapie und die Frühresultate ergaben sich aus den bei der ersten Einweisung angelegten Krankenblättern. Für die Katamnese wurde durch Anfrage an die Einwohnermeldeämter die Zahl der noch lebenden und der verstorbenen Kranken ermittelt. Die noch lebenden Patienten wurden zu einer Kontrolluntersuchung gebeten. Dabei wurden die Zwischenanamnese, ein neurologischer, ophthalmologischer und endokrinologischer Status, Röntgenaufnahmen des Sellabereichs, ein EEG und meist auch ein Hirnszintigramm angefertigt. Die ophthalmologische Untersuchung erfolgte in der Münchener Universitäts-Augenklinik. Eine große Anzahl der Patienten wurde in der ersten Medizinischen Klinik der Universität München eingehend endokrinologisch untersucht.

Die Therapieergebnisse wurden nach dem Augenbefund klassifiziert. In den Abschnitten Früh- und Spätresultate bedeutet die Angabe "nach wie vor normal", daß die Patienten vor und nach Durchführung der Therapie einen normalen Visus auf beiden Augen bzw. ein uneingeschränktes Gesichtsfeld aufwiesen. Die Gruppe "gebessert bis normal" enthält alle Fälle, die vor der Therapie einen pathologischen Befund des Visus oder des Gesichtsfeldes hatten, nachher jedoch funktionell einen Normalbefund zeigten. In der Rubrik "gebessert"

sert" sind alle jene Patienten erfaßt, deren Visus- bzw. Gesichtsfeldbefund sich mindestens auf einem Auge gebessert hat, unter Umständen sogar bis normal, auf dem anderen Auge mindestens gleich geblieben ist, aber auch alle jene, deren eines Auge einen Normalzustand durch die Therapie erreicht hat, während sich das andere verschlechterte. Mit "unverändert" bezeichneten wir alle Patienten, deren Augenbefund vor und nach der Therapie gleich pathologisch war, und diejenigen, bei denen sich der Befund des einen Auges nur verbessert, nicht aber normalisiert, der des anderen verschlechtert hat. Außerdem fallen hierunter diejenigen, deren eines Auge wieder den Normalzustand erreicht hat, deren anderes aber durch die Therapie erblindet ist. Unter "verschlechtert" fallen alle die Fälle, bei denen sich beide Augen verschlechtert haben oder der Befund des einen Auges unverändert blieb, das andere sich aber verschlechterte. Ebenfalls in dieser Spalte erscheinen die Patienten, deren eines Auge nach der Therapie einen verbesserten Befund aufwies, wobei das andere Auge erblindet war. Diese Richtlinien gelten für alle ähnlichen Vergleiche in dieser Arbeit.

Die Arbeitsfähigkeit wurde nach folgenden Kriterien aufgeschlüsselt:

Mit "voll arbeitsfähig" wurden diejenigen bezeichnet, die in ihrem alten Beruf weiter tätig waren; teilweise arbeitsfähig die, die mit oder ohne Umschulung eine leichtere Tätigkeit ausübten. Hierunter fallen auch die Frauen, die, um ihre Hausarbeit bewältigen zu können, ihren Beruf aufgeben mußten bzw. eine Hilfe benötigten.

Die Absterberate unserer Patienten wurde nach der Methode von Cutler und Ederer (53) durch den Computer ermittelt.

III. Tumorarten

Unter den verbleibenden 163 Hypophysenadenomen waren 115 chromophobe (70,6 %), 36 eosinophile (22,1 %), 9 gemischtzellige (5,5 %) und 3 basophile (1,8 %). Die Verteilung der verifizierten, d. h., histologisch gesicherten und der nicht verifizierten, d. h. klinisch und radiologisch diagnostizierten Adenome ergibt sich aus der folgenden Tabelle.

Tab. 1 Verteilung der verifizierten Tumoren

	chromophob	eosinophil	mischzellig	basophil
verifiziert	54	10	5	1
nicht verifiziert	61	26	4	2
% verifiziert	46,9 %	27,8 %	55,6 %	33,3 %

Ein chromophobes Adenom wurde angenommen, wenn neben Sehstörungen auch Störungen der Geschlechtsfunktionen vorlagen, u. U. kombiniert mit anderen Symptomen des Hypopituitarismus oder einer Erweiterung der Selle turcica. Ein eosinophiles Adenom wurde postuliert, wenn die Zeichen der Akromegalie bzw. des Gigantismus im klinischen Bild vorherrschten, oft begleitet von starken Kopfschmerzen und u. U. von einer diabetischen Stoffwechsellage. Ein gemischtzelliges Adenom wurde angenommen, wenn sowohl Zeichen einer Hypophyseninsuffizienz als auch Anzeichen für eine hormonelle Aktivität des Tumors vorlagen. Ein basophiles Adenom wurde bei 2 Patienten mit Cushing-Habitus diagnostiziert.

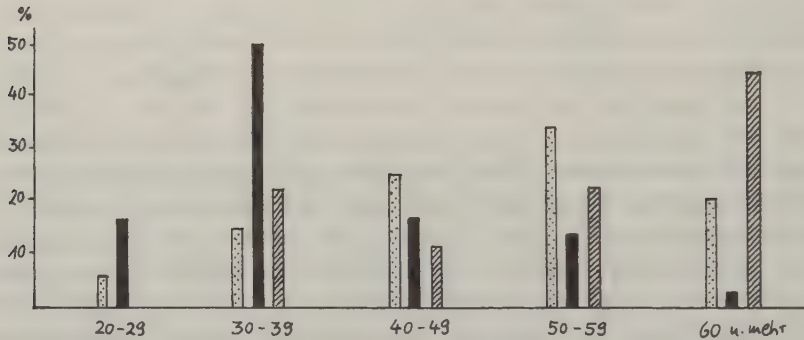
IV. Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Altersverteilung der chromophoben, der gemischtzelligen und der eosinophilen Adenome geht aus der Tabelle 2 und dem Diagramm 1 hervor. Die Altersangabe bezieht sich auf das Lebensalter bei der Diagnosestellung.

Tab. 2 Altersverteilung

	20 - 29 J.	30 - 39 J.	40 - 49 J.	50 - 59 J.	60 J. und mehr
chromophob	6	17	29	39	24
eosinophil	6	18	6	5	1
mischzellig	-	2	1	2	4
basophil	1	1	-	1	-

Diagramm 1 Altersverteilung der Patienten mit chromophobem 
eosinophilem  und gemischtzelligem Adenom 



Die meisten Patienten mit einem eosinophilen Adenom waren zwischen 30 und 39 Jahren alt (50 %), während Patienten mit chromophoben Adenomen deutlich älter waren. Der Gipfel liegt hier zwischen 50 und 59 Jahren. Das Alter der Patienten mit gemischtzelligen Adenomen lag meist jenseits der 6. Dekade.

In unserem Krankengut stehen 83 Männer 80 Frauen gegenüber. Die verschiedenen Tumorarten verteilen sich folgendermaßen auf die beiden Geschlechter:

Tab. 3 Geschlechtsverteilung

	chromophob	eosinophil	mischzellig	basophil
männlich	58	18	5	2
weiblich	57	18	4	1

C. CHROMOPHOBE ADENOME

1. Anamnese und Aufnahmebefunde

Von den 115 chromophoben Adenomen wurden 54 histologisch verifiziert (47 %), 61 nach der Klinik diagnostiziert (53 %). Die meisten Patienten gaben an, bereits seit Jahren Beschwerden zu haben, im Durchschnitt seit 4 Jahren und 3 Monaten. Meist handelte es sich bei den ersten von den Patienten bemerkten Symptomen um Sehstörungen (47 %). Die nächste Stelle in der Häufigkeitsliste nehmen die Menstruations- bzw. die Libido- und Potenzstörungen ein (23,4 %), dann die Kopfschmerzen (16,5 %).

Gelegentlich kam es auch zu endokrinologisch bedingten Allgemeinsymptomen wie allgemeiner Ermüdbarkeit, starker Gewichtsabnahme, Ausbildung von akromegalen Erscheinungen und bei 3 Patienten zu Anfällen von Bewußtlosigkeit als erste Anzeichen der Erkrankung. Zwei Patienten mit chromophoben Hypophysenadenomen wurden aufgrund einer zufällig bei einer Röntgenaufnahme des Schädels entdeckten Sella-deformierung einer eingehenden Diagnostik zugeführt.

Bei der Aufnahme litten 77,4 % der Patienten unter Sehstörungen, 38,4 % unter Kopfschmerzen, 32,2 % unter Störungen der Geschlechtsfunktionen wie Libidoverlust, Störungen der Potenz bzw. Unregelmäßigkeiten oder Sistieren der Regelblutung. 15,7 % litten unter Verlangsamung, 6,1 % an Ermüdbarkeit, ebensoviele an Schwindel. Bei 2,6 % lag ein akromegales Erscheinungsbild vor. Diese mußten jedoch aufgrund der Histologie unter die chromophoben Adenome eingereiht werden.

Bei der klinischen Untersuchung wurde bei 24 Patienten ein Hypertonus festgestellt, bei 5 eine hypotone Kreislautsituation, zum Teil mit Anfällen von Bewußtlosigkeit. Neurologische Störungen wie Parästhesien, Ataxie und Sprachstörungen und zerebrale Anfälle fanden sich bei 8 Patienten. 3 Patienten zeigten eine vermehrte, 8 eine verminderte Körperbehaarung.

Gesichtsfeldeinschränkungen ließen sich bei 84 Patienten nachweisen, davon hatten 35 (41,9 %) eine bitemporale, einer eine homonyme Hemianopsie, 48 zeigten unregelmäßige Gesichtsfelddefekte auf einem oder

beiden Augen. Bei 69 war der Visus eines oder beiden Augen vermindert, eine Amaurose auf einem Auge lag vor bei 13 Patienten (2 davon hatten einen Unfall erlitten). Eine ein- und beidseitige partielle oder totale Optikusatrophie fand sich bei 28 Patienten. Nur 8 Patienten (8,2 %) waren ophthalmologisch ohne pathologischen Befund. Von 17 Patienten waren die Augenbefunde nicht mehr zu ermitteln. 3mal wurde eine Okulomotoriusparese angegeben, 7 Patienten klagten über Doppelbilder. In 3 Fällen liegen ophthalmologische Befunde vor, die mit dem Hypophysenadenom nicht in Zusammenhang stehen, wie Exophthalmus, Glaukom, Fundus hypertonicus.

Genauere Hormonuntersuchungen wurden erst in den letzten Jahren regelmäßig durchgeführt. Von 19 Patienten wiesen 7 eine verminderte Steroidausscheidung im Harn auf, bei 5 war sie normal, bei 1 Patienten erhöht. Der Grundumsatz war zweimal erniedrigt, zweimal normal und einmal erhöht. Die Gonadotropine waren in einem Fall erniedrigt. Ein Patient zeigte keinen pathologischen Hormonbefund. Zweimal lag eine diabetische Stoffwechsellage vor.

Bei der Röntgenuntersuchung des Schädels zeigten sich bei 5 Patienten Verkalkungen im Bereich des Tumors. Die Sella war bei 54 Patienten erweitert, bei 25 destruiert, 8mal war sie schüsselförmig ausgewalzt. 4mal bot die Sella ein Bild, wie man es bei intrakranieller Druckerhöhung findet. In 2 Fällen war die Sella ballonförmig aufgetrieben. Einmal zeigte sich eine sehr kleine Sella mit einem atrophischen Dorsum, ein andermal eine Verschattung der Keilbeinhöhle. Bei 2 Patienten erschien die Sella in Form und Größe regelrecht.

Von den 12 durchgeführten Szintigraphien mit Technetium waren 6 ohne pathologischen Befund, 3 zeigten eine Mehrspeicherung im Bereich der Hypophyse, 3 unspezifische Befunde.

Eine Arteriographie wurde bei 68 der 115 Patienten mit einem chromophoben Hypophysenadenom durchgeführt. Während nur bei 4 Patienten der Befund völlig normal war, zeigten 40 Patienten eine Anhebung der Pars anterior (31 ein-, 9 beidseitig) und 16 eine Seitenverlagerung der parasellären Carotisanteile (15 ein-, 1 beidseitig). Zum Teil kamen diese beiden Typen der Gefäßveränderung auch nebeneinander vor. Bei 19 Patienten fand man Veränderungen, die nicht mit Sicher-

heit für die Diagnose eines Hypophysenadenoms zu verwerten waren.

Bei 52 von 56 pneumenzephalographierten Patienten ergaben sich Zeichen einer extrasellären Tumorausdehnung, wie eine Auseinanderdrängung der Basalzisterne, eine Verlagerung des Bodens des 3. Ventrikels oder der Vorder- bzw. Seitenhörner nach oben oder der Seite. Nur 4 Pneumenzephalogramme waren normal.

II. Therapie

Von den 115 Patienten wurden 39 operiert. 9 Patienten verstarben postoperativ an interkurrenten Erkrankungen (23 %).

33 Patienten wurden kombiniert behandelt, 38 Kranke wurden ausschließlich bestrahlt. Ein Patient verstarb während der Bestrahlung (2,6 %), die Todesursache ist nicht bekannt.

Bei 3 Patienten konnte keine Therapie durchgeführt werden. Zwei davon verstarben, bevor eine Therapie eingeleitet werden konnte, bei einem weiteren stimmten die Eltern einem therapeutischen Eingriff nicht zu. Bei zwei Patienten ist uns unbekannt, ob eine Therapie bzw. welche Therapie angewendet wurde.

Im allgemeinen wurde operiert bei kurzer Anamnese oder bei Vorliegen von Opticussyptomen.

Die übrigen Fälle wurden bestrahlt, außerdem diejenigen, bei denen eine indizierte Operation nicht möglich war. Seit Jahren schloß man in zunehmendem Ausmaß an die Operation eine Nachbestrahlung an.

Die meisten Operationen fanden in der Chirurgischen Klinik der Universität München unter Prof. Weber auf transfrontalem Wege statt. Später wurde dann in der neurochirurgischen Klinik unter Prof. Marguth und im Klinikum Rechts der Isar unter Prof. Kessel operiert. Hier wurden Operationen mit transfrontalem, transsphenoidalem und einmal mit transorbitalem Zugang durchgeführt.

Die Bestrahlung wurde anfangs noch in Form von Stehfeldern appliziert, dann als Pendel- oder Rotationsbestrahlung, was die Belastung der Haut noch weiter herabsetzte. Die Strahlendosen lagen

bei Stehfeldern zwischen 2000 r und 4250 r, bei Pendel- und Rotationsbestrahlungen zwischen 575 r und 5605 r. Teilweise wurden diese beiden Methoden auch kombiniert angewendet, um eine möglichst hohe Strahlendosis an das Tumorgewebe heranzubringen; dabei wurden Werte von 3640 r bis 6760 r verabreicht.

Als 2. Therapie wurde 10-mal eine Bestrahlung, 6mal eine Operation, einmal eine kombinierte Behandlung ausgeführt. Bei 2 Patienten wurde eine 3. Therapie notwendig: einer wurde nach 16 Jahren, der andere nach 5 Jahren erneut bestrahlt. Bei den im Rahmen eines Rezidivs ausgeführten Operationen starben 4 Patienten (66,7%). Nur bei einem ist die Todesursache, eine postoperative Pneumonie, bekannt.

III. Ergebnisse

1. Medizinische Sofortresultate

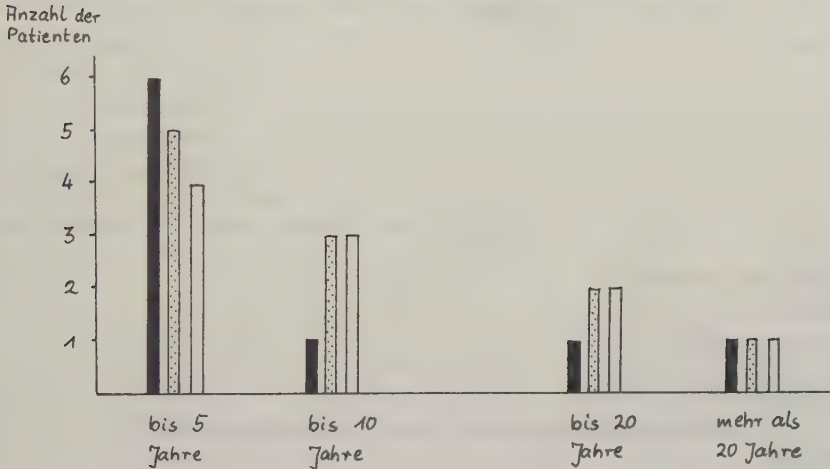
Die Letalität beträgt bei den Patienten, die wegen eines chromophoben Hypophysenadenoms operiert wurden, 23 %. 1 Patient (2,6 %) verstarb während der Bestrahlung.

Im ganzen sind von den 115 Patienten mit chromophoben Hypophysenadenomen 41 (35,7 %) gestorben. Wie bereits erwähnt starben vor Einsetzen einer Behandlung 2 Patienten an den Folgen ihres Tumors, 9 Patienten verstarben postoperativ, einer im Jahre der Bestrahlung. Tumorbedingt, aber erst einige Zeit nach der Behandlung starben 3 Patienten. Bei 26 ist die Todesursache unbekannt.

10 der verstorbenen Patienten waren wegen eines Rezidivs nachbehandelt worden, davon 3 nach einer vorausgegangenen Operation, 5 nach einer Kombinationstherapie und 2 nach einer Bestrahlung.

Die Überlebenszeit der 30 Patienten, die zunächst entlassen werden konnten, inzwischen aber verstorben sind, bewegte sich zwischen einigen Monaten und 35 Jahren. Die Dauer und die vorausgegangene Therapie ist aus Diagramm 2 ersichtlich.

Diagramm 2 Überlebenszeit der inzwischen verstorbenen Patienten mit chromophobem Adenom nach Operation , kombinierter Therapie  und Bestrahlung 



Etwa 50 % der inzwischen verstorbenen Patienten lebten länger als 5 Jahre nach der Behandlung. Diese verteilen sich aber recht unterschiedlich auf die Arten der Therapie: Länger als 5 Jahre überlebten 33,3 % der Operierten, 55,5 % der kombiniert Behandelten und 60 % der Bestrahlten.

Von den 100 Patienten, die nach Durchführung einer Therapie nach Hause entlassen werden konnten, bekamen 19 (19 %) ein Rezidiv und zwar 5 nach einer Operation, 9 nach einer Bestrahlung und 5 nach einer kombinierten Therapie als Erstbehandlung. Die verstrichene Zeit zwischen Durchführung der Therapie und Auftreten des Rezidivs liegt nach einer Operation zwischen 2 und 13 Jahren, nach einer Bestrahlung zwischen 3 Monaten und 26 Jahren und nach einer kombinierten Therapie zwischen 4 Monaten und 7 Jahren.

Von den 100 Patienten, die die Durchführung einer Therapie überlebten, haben wir die Befunde zusammengestellt, die am Ende der Behandlungzeit, bzw. direkt nach Abschluß der Therapie erhoben wurden und somit einen Eindruck der unmittelbaren Wirkung der Therapie geben. Von 9 Patienten haben wir lediglich Aussagen über das allgemeine Befinden nach der Therapie. Sie sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

Tab. 4 Allgemeinsymptome nach Durchführung der Therapie

	nach Operation	nach Bestrahlung	nach Kombination
Rigor aller Muskeln	1		
Anosmie	1		
Sehen gebessert		2	1
Visus fast o. B. ohne Vergleich von vorher		1	
moribund (kein Befund zu erheben)	1		
Impotenz		1	
Weiterhin die früheren Beschwerden		1	

somit:

gebessert 4
unverändert 1
verschlechtert 4

Ein Vergleich läßt sich allerdings nur zwischen den 70 Patienten, von denen ein Augenbefund vorliegt, anstellen. Von einigen Patienten sind nur Befunde über Visus oder Gesichtsfeld vorhanden.

Tab. 5 Visusveränderungen nach Therapiedurchführung

	nach Operation	nach Bestrahlung	nach Kombination
1 nach wie vor normal	2	7	2
2 gebessert bis normal	-	1	6
3 gebessert	3	9	7
4 unverändert	2	3	6
5 verschlechtert	2	2	5
6 gestorben	8	1	-
nicht erfaßt	22	15	6
1-6 (= 100 %)	17	23	26
1-3	29,4 %	73,9 %	57,7 %
4-5	23,5 %	21,7 %	42,3 %
6	47,1 %	4,4 %	-

Tab. 6 Gesichtsfeldveränderungen nach Therapiedurchführung

	nach Operation	nach Bestrahlung	nach Kombination
1 nach wie vor normal	-	5	-
2 gebessert bis normal	1	1	3
3 gebessert	5	10	10
4 unverändert	3	4	6
5 verschlechtert	2	1	4
6 gestorben	8	1	-
nicht erfaßt	20	16	9
1-6 (= 100 %)	19	22	23
1-3	31,6 %	72,7 %	56,5 %
4-5	26,3 %	22,7 %	43,5 %
6	42,1 %	4,6 %	-

Stellt man die für die einzelnen Patienten letztlich wichtigen Befunde zusammen, die die Gesamtsehfähigkeit, also Visus und Gesichtsfeld, beinhalten, so ergibt sich die Tabelle 7.

Tab. 7 Gesamtaugenbefund nach Therapiedurchführung

	nach Operation	nach Bestrahlung	nach Kombination
1 nach wie vor normal	-	5	1
2 gebessert bis normal	1	1	4
3 gebessert	5	10	10
4 unverändert	3	5	10
5 verschlechtert	2	1	3
6 gestorben	8	1	-
nicht erfaßt	20	15	4
1-6 (= 100 %)	19	23	28
1-3	31,6 %	69,6 %	53,6 %
4-5	26,3 %	26,1 %	46,4 %
6	42,1 %	4,3 %	-

2. Soziale Frühresultate

14 Patienten konnten wir nicht mehr ausfindig machen, es liegen keine Informationen über ihren weiteren Lebensweg vor.

Alle 30 operierten Patienten waren im arbeitsfähigen Alter, 8 haben zunächst voll gearbeitet, einer davon nahm aber nach einiger Zeit wegen des Tumors eine Teilzeitbeschäftigung an. Von vornehmer- ein teilzeitbeschäftigt war 1 Patient. Keiner Arbeit konnten 4 Patienten nachgehen. 7 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Therapie bereits im Jahr der Pensionierung. Keine Angabe über die Arbeitsfähigkeit liegt uns von 3 Männern und 7 Frauen vor.

Von den 37 Patienten, die lediglich bestrahlt wurden, standen 26 noch im Arbeitsprozeß. Davon waren 11 zunächst voll arbeitsfähig. 3 hörten allerdings vorzeitig zu arbeiten auf, z. T. aus nicht ge-

sundheitlichen Gründen. 3 Patienten arbeiteten nicht mehr, davon 2 wegen ihrer Hypophysenerkrankung. Im Pensionsalter befanden sich bei der Therapiedurchführung 13 Patienten. Angaben über die Arbeitsfähigkeit fehlt bei 6 Männern und 4 Frauen.

Von den 33 Patienten, die kombiniert behandelt wurden, standen 30 noch im Berufsleben. 11 gingen zunächst ihrem Beruf nach, davon hörte jedoch einer wegen seines Tumors, ein zweiter aus anderen Gründen vorzeitig auf. 3 Patienten arbeiteten von vorneherein nur noch teilweise. 3 Patienten waren bereits über 65 bzw. 60 Jahre alt. Keine diesbezüglichen Angaben liegen uns von 7 Männern und 9 Frauen vor.

3. Lebende Patienten

Es verbleiben 60 zum Zeitpunkt der Katamnese lebende Patienten. Die Nachbeobachtungszeit bewegt sich zwischen 1 und 29 Jahren, wobei lediglich 5 Patienten weniger als 5 Jahre beobachtet wurden.

Von den 60 Lebenden wurde bei 9 (15 %) ein Rezidiv festgestellt. Meist trat es innerhalb eines Zeitraumes von 3 Monaten bis zu 3 Jahren nach der ersten Therapie auf, einmal allerdings erst nach 13 Jahren. Bei einem Patienten wurde jetzt bei der für diese Arbeit notwendigen Nachuntersuchung 8 Jahre nach der Bestrahlung ein Rezidiv festgestellt. Bei den anderen 8 Fällen handelt es sich um 5 Bestrahlte, 1 kombiniert Behandelten und 2 Operierte. Die 2. Therapie hat dieselbe Zahlenverteilung, aber eine andere Patientenzuteilung.

Tab. 8 Art der 1. und 2. Therapie und der Abstand zwischen beiden bei Rezidiven chromophober Adenome

Art der 1. Therapie	rezidivfreie Zeit	Art der 2. Therapie
Bestrahlung	3 Monate	Operation
Bestrahlung	5 Monate	Operation
Bestrahlung	1 Jahr	Bestrahlung
Bestrahlung	1 Jahr	Kombination
Operation	2 Jahre	Bestrahlung
Kombination	3 Jahre	Bestrahlung
Bestrahlung	3 Jahre	Bestrahlung
Operation	12 Jahre	Bestrahlung

Von den 60 Patienten gaben 10 in Form eines ausgefüllten Fragebogens Auskunft. Durchweg wird allgemeines Wohlbefinden und eine Besserung des Sehvermögens angegeben. Eine Patientin leidet unter einem Glaukom, eine andere bekommt "wegen des zu hohen Körpergewichtes Schilddrüsenhormone". 3 Patienten gaben an, die Hormonuntersuchungen seien ohne pathologischen Befund. Einer arbeitet wegen des Tumors nicht mehr, eine andere arbeitet voll in ihrem Beruf.

4. Nachuntersuchte Patienten

Die übrigen 38, von denen 11 operiert, 13 kombiniert behandelt und 14 bestrahlt worden waren, wurden in der Neurologischen, in der Medizinischen und in der Augenklinik der Universität München nachuntersucht.

20 Patienten gehen ihrem Beruf nach oder sind inzwischen aus Altersgründen pensioniert. Nur 1 Operierter hat wegen seines Tumors aufgehört zu arbeiten.

Nach ihren Beschwerden befragt, klagten 9 operierte, 4 bestrahlte und 2 kombiniert behandelte Patienten über unspezifische Symptome wie (in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit) Hypertonus, Ermüdbarkeit

und Schwäche, Verlangsamung, Kopfschmerzen, Kälteintoleranz, Tremor und Gewichtszunahme. Eine Patientin leidet seit der Operation unter einer totalen Anosmie und einem partiellen Geschmacksverlust, ein anderer Operierter unter einer beidseitigen Anosmie.

32 Patienten erschienen in der Augenklinik.

Der N.opticus war nach wie vor normal bei 9 Patienten, er war wieder normal geworden bei 2 Patienten. Eine Besserung hatten 2, keine Änderung 4 und eine Verschlechterung ebenfalls 4 Patienten erlebt. Ein Vergleich mit alten Befunden ist nicht möglich bei 11 Patienten, von denen jetzt 5 einen normalen N.opticus, 3 eine Opticusatrophie beider Augen und 3 eine Atrophie des einen Opticus bei vital gefärbtem anderen Opticus aufwiesen.

Bei 10 Patienten war der Visus nach wie vor normal. Bei 4 Patienten hatte er sich bis zu einem Normalvisus gebessert. In 2 Fällen war eine Besserung, in 3 keine Änderung und in 6 eine Verschlechterung des Augenbefundes eingetreten. In 4 Fällen war der Visus im Bereich der Norm, konnte aber nicht mit alten Befunden verglichen werden, ebenso bei 3 weiteren Patienten mit Visusminderung auf einem oder beiden Augen.

Das Gesichtsfeld war bei 4 Patienten nach wie vor normal geblieben. Eine Besserung bis zu einem Normalzustand war in 4 Fällen eingetreten. In 11 Fällen hatte sich das Gesichtsfeld gebessert, 2mal war es unverändert geblieben und in 3 Fällen hatte es sich verschlechtert. Bei 2 Patienten, die eine Einschränkung auf beiden, und bei 4 Patienten, die eine Einschränkung auf einem Auge aufwiesen, war kein Vergleich mit alten Befunden möglich. Einer der Patienten, deren Befunde bei allen Untersuchungen nach wie vor normal waren, verschlechterte sich in allen Qualitäten auf beiden Augen nach dem 30. 1. 1973.

Betrachtet man jetzt die Patienten nach der Art ihrer Behandlung, so läßt sich, was den Augenbefund betrifft, folgende Tabelle aufstellen.

Tab. 9 Augenbefund einige Zeit nach der Therapie

	Operation	Bestrahlung	kombinierte Therapie
nach wie vor normal	-	4	-
gebessert bis normal	-	1	1
gebessert	5	4	3
unverändert	1	1	2
verschlechtert	2	3	4
normal (kein Vergleich)	-	1	-

Bei 32 Patienten wurde eine Röntgenaufnahme der Sella angefertigt. Dabei ergab sich 22mal ein unveränderter Befund. 6mal waren Zeichen einer Rekalzifizierung vorhanden, 1mal traten Verkalkungen im Sellainnenraum auf. Ein deutlich schlechterer Zustand der Sella lag in 3 Fällen vor. Die Verteilung auf die einzelnen Behandlungsarten geht aus Tabelle 10 hervor.

Tab. 10 Röntgenbefund der Sella einige Zeit nach der Therapie

	Operation	Bestrahlung	Kombination
unverändert	7	6	9
rekalzifiziert	1	2	3
verschlechtert	1	2	-
Verkalkungen sichtbar	-	1	-

Ein EEG liegt uns ebenfalls von 32 Patienten vor. In 7 Fällen war es nach wie vor normal. 3mal war der pathologische Befund gegenüber der Erstaufzeichnung unverändert, 1mal hatte er sich verschlechtert. In 2 Fällen hatte er sich verbessert und ist jetzt normal. Bei einem Patienten lag ein abnormes EEG vor, dessen Abweichungen wahrscheinlich nicht auf tumorbedingte Veränderungen zurückzuführen sind, sondern auf eine Arteriosklerose. Von 18 Patienten, bei denen kein Vergleich mit alten Befunden möglich ist,

weisen 14 ein normales, 4 ein pathologisches EEG auf. Wie sich die Befunde auf die vorausgegangene Behandlung beziehen, geht aus Tabelle 11 hervor.

Tab. 11 EEG-Befund einige Zeit nach Durchführung der Therapie

	Operation	Bestrahlung	Kombination
jetzt normal	8	10	5
jetzt pathologisch	2	2	5

28 Patienten unterzogen sich einer Hirnszintigraphie. Dabei ergab sich in 12 Fällen ein unauffälliges Szintigramm. 1mal war der pathologische Befund unverändert, in 10 Fällen lag eine mehr oder weniger ausgeprägte Anreicherung mediobasal vor, ohne daß wir alte Befunde zum Vergleich zur Verfügung hätten. Bei 5 Patienten zeigten sich Mehrspeicherungen in anderen Hirnregionen, wobei aber der Sellabereich frei war. Welche Behandlung dem jetzigen Befund vorausgegangen war, gibt Tabelle 12 an.

Tab. 12 Hirnszintigramm einige Zeit nach der Therapie

	Operation	Bestrahlung	Kombination
unauffällig	4	4	4
Mehrspeicherung medio-basal	3	5	3
sonstige Speicherung	3	1	1

Die Corticosteroide und die Sexualhormone wurden anhand ihrer Abbauprodukte im Harn gemessen, allerdings nur bei 9 Patienten. 4 davon hatten einen erniedrigten Hormonspiegel, 4 einen normalen. 1 Patient hat mit einer Substitution von 250 mg Testoviron depot und 10 mg Hydrocortison einen normalen Spiegel; es ist aber anzunehmen, daß er ohne diese Medikamente unterhalb des Normbereiches läge, da sein Thyroxinspiegel trotz Substitution mit 1/2 Tablette Novo-

thyral herabgesetzt ist. Wir reihen ihn deshalb in Tabelle 13 unter die Patienten mit erniedrigtem Hormonspiegel ein.

Tab. 13 Steroide und Sexualhormone einige Zeit nach der Therapie

	Operation	Bestrahlung	Kombination
im Normbereich	-	3	1
erniedrigt	3	1	1

Das Schilddrüsenhormon wurde bei 28 Patienten bestimmt. 24mal lag es im Normbereich, 3mal war es erhöht, 2mal erniedrigt. Die Verteilung je nach vorausgegangener Therapie zeigt Tabelle 14.

Tab. 14 Thyroxin einige Zeit nach der Therapie

	Operation	Bestrahlung	Kombination
im Normbereich	7	8	9
erhöht	-	1	2
erniedrigt	2	-	-

D. EOSINOPHILE ADENOME

I. Anamnese und Aufnahmebefunde

Im vorliegenden Krankengut finden sich 10 verifizierte (27,8 %) und 26 klinisch diagnostizierte (72,2 %) eosinophile Adenome.

Die meisten Patienten hatten seit vielen Jahren Beschwerden, im Durchschnitt 6 Jahre und 4 Monate. Nur einige wenige bemerkten erst einige Monate lang Störungen. Das häufigste Erstsymptom war die Akromegalie, die 14 Patienten selbst angaben. An nächster Stelle kam die Klage über Kopfschmerzen (25 %), weniger häufig die über Menstruationsstörungen (16,7 %) und Ermüdbarkeit (8,3 %). Sehstörungen wurden in 11,1 % angegeben. Durch Fragen nach weiteren Symptomen ergab sich bei der Aufnahme bei 75 % der Patienten eine Akromegalie, bei 41,7 % Kopfschmerzen, bei 38,9 % Störungen der Geschlechtsfunktionen, bei 17,8 % Verlangsamung und bei ebensovielen Ermüdbarkeit.

Sehstörungen lagen in 44,4 % der Fälle vor und zwar: 5mal ein- oder beidseitige Opticusatrophie, 9mal Visusverlust auf einem oder beiden Augen, Amaurose auf einem Auge bei 2 Patienten, Doppelbilder bei 3 Patienten, 6mal eine bitemporale Hemianopsie und 7mal unregelmäßige Gesichtsfeldeinschränkungen. Kein Augenbefund liegt uns von 7 Patienten vor, er war unauffällig bei 13 Patienten. Bei der klinischen Untersuchung fiel in 9 Fällen (25 %) ein meist leicht erhöhter Blutdruck auf (meist lagen die Werte etwa um 160/90, einmal betrugen sie 240/160). Störungen der Hirnnerven lagen in 7 Fällen vor (19,4 %).

Der Kohlehydrathaushalt war 5mal (13,9 %) im Sinne eines Diabetes mellitus gestört. 3mal (8,3 %) war die Sekundärbehaarung vermehrt. 6 Patienten (16,7 %) hatten in den Wochen bzw. Monaten vor der Aufnahme stark an Gewicht zugenommen. Nur bei 9 Patienten (25 %) sind Vermerke über Hormonuntersuchungen vorhanden, davon wurde bei 3 eine Erhöhung, bei 1 eine Erniedrigung der Steroide festgestellt. Bei einem weiteren Patienten lagen sie im Normbereich. Zwei der Patienten zeigten einen erhöhten Grundumsatz, einer mit + 2 %, der andere mit + 47 %. Ein weiterer hatte eine eindeutige Hodenatrophie,

bei einem anderen konnten keine Gonadotropine nachgewiesen werden.

Ein altersentsprechendes EEG wurde bei 8 Patienten abgeleitet, bei 3 weiteren zeigten sich diffuse Störungen, bei einem geringe paroxysmale Dysrhythmien.

Die Röntgenaufnahmen des Schädels ergaben bei 24 Patienten (67 %) eine erweiterte Sella, davon war eine ballonförmig aufgetrieben, einmal lag der Boden des Türkensattels weit in der Keilbeinhöhle, einmal war die Sella nicht sicher pathologisch vergrößert, einmal zeigte sich ein normales Bild.

Eine Carotisangiographie wurde bei 13 Patienten mit eosinophilem Adenom durchgeführt, davon 4mal doppelseitig. In 8 Fällen war sie ohne pathologischen Befund, 2mal wurde ein Nebenbefund (Arteriosklerose) diagnostiziert. Bei 4 Patienten wurden Anzeichen für einen Sellatumor gesehen, nämlich Seitverlagerung der parasellären Gefäße, Anhebung der Pars circularis der Arteria anterior und/oder eine Auseinanderdrängung des Carotissyphons.

Ein Pneumenzephalogramm trug in 6 Fällen zur Diagnose bei, in denen sich eine supraselläre Ausdehnung des Tumors zeigte, in 7 weiteren Fällen war es für die Stellung der Diagnose ohne Bedeutung, denn 1mal zeigte sich ein Nebenbefund, 6mal war es ohne pathologischen Befund.

II. Therapie

Von den 36 Patienten mit einem verifizierten oder vermuteten eosinophilen Hypophysenadenom wurden 22 (61,1 %) mit Dosen zwischen 2000 und 5605 r bestrahlt. 4 Patienten (11,1 %) wurden ausschließlich operiert. Einer davon ist postoperativ verstorben. Bei 7 Patienten (19,5 %) wurden beide Behandlungsmethoden angewandt, davon wurden 2 nach einer Verschlechterung des Befundes auf eine angefangene Bestrahlung hin doch noch operiert, alle übrigen wurden zuerst operiert und dann nachbestrahlt. Wegen ihres schlechten Allgemeinzustandes wurden 3 Patienten (8,3 %) keiner Behandlung zugeführt. Für die Indikation für die Operation bzw. die Bestrahlung gilt hier in etwa dasselbe wie bei den chromophoben Adenomen, nämlich,

daß operiert wurde bei rascher Zunahme der Symptome, bei Bedrohung des Sehvermögens und gelegentlich bei unerträglichen Kopfschmerzen; sonst wurde zunächst bestrahlt.

III. Ergebnisse

Eine vergleichbare Aufstellung der Frühresultate wie bei den chromophoben Adenomen läßt sich nicht durchführen, da von den insgesamt 36 Patienten mit eosinophilen Adenomen lediglich von 3 ein Augenbefund vorliegt.

Von den 3 Patienten, die sich wegen eines eosinophilen Adenoms einer Operation unterzogen hatten, arbeitete einer teilweise; von den beiden anderen, einem Mann und einer Frau im arbeitsfähigen Alter, lagen keine Angaben vor.

7 Patienten, die bestrahlt worden waren (31,8 %), arbeiteten danach wieder voll. Einer davon ließ sich allerdings vorzeitig pensionieren. 4 übten eine Teilbeschäftigung aus (18,2 %). Von 5 Männern und 6 Frauen, alle unter 65 bzw. 60 Jahren, liegen keine Angaben über die Arbeitsfähigkeit vor (insgesamt 50 %).

Ob die 7 Patienten, die kombiniert behandelt worden waren, berufstätig sind, wissen wir nicht.

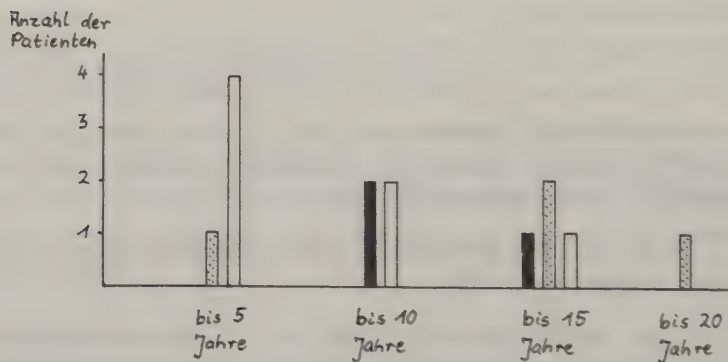
Neun Patienten bekamen ein Rezidiv (25 %); als zweite Therapie wurde 2mal die Operation und 7mal die Bestrahlung eingesetzt. 7 Patienten bekamen ihr Rezidiv innerhalb von 3 Jahren. 4 von diesen waren bestrahlt, 1 operiert und 1 kombiniert behandelt worden. Ein weiterer Patient, der ebenfalls nach der Diagnosestellung kombiniert behandelt worden war, bekam im Abstand von 1 - 5 Jahren 3 weitere Rezidive, von denen 2 bestrahlt wurden. Beim letzten Rezidiv wurde operiert und die Implantation einer Kalbshypophyse vorgenommen. Die 2 Patienten, die erst nach 11 bzw. 13 Jahren ein Rezidiv bekamen, waren beide operiert und danach bestrahlt worden. Einer davon bekam 1 Jahr nach der Rezidivbehandlung erneut Beschwerden. Bei der nun durchgeführten Enukleation verstarb der Patient.

Ein weiterer Patient verstarb an Operationsfolgen bei der 1. Therapie. Bei insgesamt 15 ausgeführten Operationen kommt das einer Ope-

rationsletalität von 13,3 % gleich.

Von 3 der 36 Patienten mit eosinophilem Adenom ist das weitere Ergehen unbekannt. 18 (50 %) sind verstorben, davon postoperativ einer, ein weiterer nach einer Rezidivoperation, einer durch einen Verkehrsunfall und 3 durch den unbehandelten Tumor. Bei 12 Patienten ist die genaue Todesursache nicht bekannt. Die Überlebenszeit der 14 Patienten, die nach der ersten Behandlung entlassen werden konnten, bewegt sich zwischen 8 Monaten und 20 Jahren.

Diagramm 3 Überlebenszeit der inzwischen verstorbenen Patienten mit eosinophilem Adenom nach Operation , kombinierter Therapie und Bestrahlung



35,7 % verstarben innerhalb der ersten 5 Jahre. Dabei erreichten eine 5-Jahres-Überlebenszeit 42,9 % der Bestrahlten, 75 % der kombiniert Behandelten und alle Operierten. 42,9 % lebten 10 Jahre und länger. Hier waren ebenfalls die meisten operiert oder kombiniert behandelt worden.

50 % der inzwischen verstorbenen Patienten hatten wegen eines Rezidivs ein zweites Mal behandelt werden müssen.

15 Patienten, die ein eosinophiles Hypophysenadenom hatten, sind noch am Leben, alle schon länger als 5 Jahre. Davon haben 4 auf eine Bitte, zur Nachuntersuchung zu kommen oder über ihr Ergehen zu berichten, nicht reagiert. Von den restlichen 11 Patienten war eine Frau kombiniert behandelt, die übrigen 10 bestrahlt worden. 4 klagten über Kopfschmerzen, darunter auch die kombiniert behandelte Patientin, 1 über vorzeitige Ermüdbarkeit.

Von den 4 Männern in dieser Gruppe gab einer an, Potenz und Libido hätten sich nach der Behandlung normalisiert, ein anderer berichtete, die Geschlechtsfunktionen hätten sich verschlechtert. Von den 7 Frauen haben wir lediglich von der kombiniert behandelten Patientin die Information, daß sie wieder normale Menstruationen habe.

Bei der Untersuchung des Augenhintergrundes fand sich einmal eine partielle Atrophie bei Glaukoma simplex, 1mal eine gering ausgeprägte Stauungspapille. Im großen und ganzen gehen die Befunde von Opticusatrophie, Visus und Gesichtsfeld einander aprallel. Aus Tabelle 15 geht hervor, daß sich der Augenbefund in jeder Rubrik nur bei einem von 11 Patienten verschlechtert hat. Unverändert pathologisch blieb der Befund der Opticusatrophie bei 2 Patienten. Die Befunde der kombiniert behandelten Patientin sind in der Tabelle 15 gesondert angeführt.

Tab. 15 Ergebnisse bei Patienten mit eosinophilen Adenomen einige Zeit nach Durchführung der Therapie

	Opticus- atrophie	Visus	Gesichts- feld	Geschlechts- funktionen bzw. Menses	EEG
nach wie vor normal	3 + 1	5 + 1	4 + 1	-	2
gebessert bis normal	-	-	-	1 + 1	2
gebessert	-	1	2	-	-
unverändert	2	-	1	-	+ 1
verschlechtert	1	1	-	1	-
normal (kein Vergleich)	2	2	2	-	-

+ 1 (Zeichen für die Angaben über die einzige kombiniert behandelte Patientin in dieser Gruppe)

Bei 7 der untersuchten 10 Fälle lagen alle Hormonwerte im Normbereich. Einmal waren die Steroide niedriger als normal, in einem anderen Fall Cortisol und Testosteron erhöht, während das T_4 im Bereich der Norm lag. Bei einer dritten Patientin war das Testosteron stark erhöht, das T_4 normal. Es fällt allerdings auf, daß die Werte für Cortisol und u. U. auch Testosteron am unteren, das Cholesterin am oberen Rande der Norm liegen, während auch in diesen Fällen das T_4 eher hoch ist.

Bei der Röntgenuntersuchung des Schädels fiel bei 2 Patienten eine Akromegalie auf, bei zweien war der Sellabefund normal, bei 6 anderen unverändert pathologisch. Ein abnormes EEG lag einmal vor, es fanden sich aber keine Herdzeichen. Ob dieser Zustand erst nach der Behandlung eingetreten ist, ist jetzt nicht mehr zu klären. In zwei Fällen war das EEG nach wie vor normal, einmal altersentsprechend verändert. In 2 Fällen hat sich ein pathologisches EEG nach der Behandlung normalisiert.

Von 9 Patienten wurde ein Hirnszintigramm angefertigt, 3mal fand sich ein normales Szintigramm, 4mal sah man Speicherungen außerhalb, 2mal fraglich innerhalb des Sellabereiches.

E. GEMISCHTZELLIGE ADENOME

Die 9 gemischtzelligen Adenome verteilen sich auf 5 Männer und 4 Frauen. Fünf konnten verifiziert werden, bei den anderen deuteten akromegale Erscheinungen in Zusammenhang mit Augensymptomen und Hormonausfällen, wie sie für ein chromophobes Hypophysenadenom typisch sind, auf das Vorliegen eines gemischtzelligen Adenoms hin.

I. Aufnahmebefunde

Die Patienten kamen zum Teil mit der Klage über erst relativ kürzlich aufgetretene Sehstörungen (55,6 %). Manche litten auch schon länger darunter, im Durchschnitt 5 Jahre und 3 Monate. Drei klagten über Potenz- und Libidoverlust seit einigen Jahren (33,3 %), Ohnmachtsanfälle und Kopfschmerzen kamen ebenfalls vor (22,2 %). Zwei Patienten litten unter Kopfschmerzen mit akromegalen Erscheinungen seit 6 bzw. 25 Jahren.

Bei der Untersuchung konnte ein erhöhter Blutdruck mit Werten zwischen 150/70 und 180/100 bei 7 Patienten (77,8 %), ein Akromegaloïd bei 3 Patienten (33,3 %) festgestellt werden.

Sehstörungen fanden sich bei 6 Patienten (66,7 %) und zwar 6mal Visusverlust, 6mal Gesichtsfeldeinschränkungen auf einem oder beiden Augen, 1mal Doppelbilder.

Bei den Hormonuntersuchungen ergab sich einmal ein niedriger Corticosteroidspiegel, 1mal ein erniedrigtes PBJ, 1mal ein erhöhtes PBJ (Verdacht auf toxisches Adenom der Schilddrüse), 1mal ein erniedrigter Gonadotropinspiegel, 1mal ein erhöhtes Wachstumshormon.

In 4 Fällen wurde ein normales EEG abgeleitet, bei 3 Patienten fanden sich mehr oder weniger ausgeprägte pathologische Befunde.

Die Röntgenaufnahmen des Schädels zeigten in allen Fällen Veränderungen an der Sella. 1mal war sie schüsselförmig ausgewalzt, 1mal destruiert und 7mal erweitert.

Bei 5 Patienten wurde ein Pneumenzephalogramm durchgeführt, das in

3 Fällen eine supraselläre Ausdehnung des Tumors aufdeckte, in 2 Fällen jedoch ergebnislos verlief.

In 5 Fällen wurde eine Angiographie, bei einem Patienten sogar beidseitig, ausgeführt. Dabei zeigten sich in allen Fällen Veränderungen die für einen basalgelegenen verdrängenden Prozeß sprechen, nämlich Seitverlagerung und Anhebung der intrakraniellen Anteile der Arteria carotis und ihrer Äste.

II. Therapie

Bestrahlt wurden 4, nur operiert 5 Patienten, wobei die Indikation wie bei den chromophoben und den eosinophilen Hypophysenadenomen gestellt wurde.

III. Ergebnisse

Nur von 5 der 9 Patienten mit gemischtzelligen Adenomen liegen uns Augenbefunde vor, die direkt nach Beendigung der Therapie angefertigt worden sind. In 3 Fällen hat sich der Augenbefund insgesamt (d. h. was den Visus und das Gesichtsfeld betrifft) gebessert, einmal blieb er nach wie vor normal und in einem weiteren Fall blieb er unverändert.

Über die Arbeitsfähigkeit haben wir bis auf einen Fall, in dem eine Patientin, die bei der Durchführung der Therapie bereits älter als 60 Jahre war, jetzt noch einen Mehrpersonenhaushalt versorgt, keine Unterlagen. 3 weitere Patienten waren schon bei der Behandlung im pensionsberechtigten Alter, 1 erreichte es inzwischen. Von 3 jungen Leuten (d. h. Männer jünger als 65, Frauen jünger als 60 Jahre), von denen 2 operiert und 1 bestrahlt worden waren, wissen wir nichts.

Bei einem der Bestrahlten trat nach 13 Jahren ein Rezidiv auf, das erneut bestrahlt wurde, wegen akut zunehmender Sehstörungen nach einem weiteren Jahr aber doch operiert werden mußte.

Von 2 Patienten war jetzt leider nichts darüber zu erfahren, ob sie noch leben und wie sie sich gegebenenfalls befinden. Von den rest-

lichen 7 ist einer während der Bestrahlungsbehandlung an Herzstillstand gestorben. Somit leben noch 2 bestrahlte (50 %) 14 bzw. 15 Jahre nach der ersten Behandlung und 4 operierte Patienten (20 %) 7, 4, 4 bzw. 3 Jahre später.

Von diesen erklärten sich leider nur zwei dazu bereit, sich für eine Nachuntersuchung zur Verfügung zu stellen.

In einem Fall handelt es sich um eine Patientin, die vor 7 Jahren operiert worden war. Die bei ihrer ersten Aufnahme festgestellte beidseitige Opticusatrophie hat sich gebessert. Die Sehschärfe beider Augen ist nach wie vor normal. Die Gesichtsfeldausfälle, die auf beiden Seiten vorlagen, sind verschwunden. Die Sella turcica ist im Röntgenbild nach wie vor erweitert und im Szintigramm ist eine walnußgroße Mehrspeicherung im Sellabereich zu sehen.

Bei dem anderen Patienten handelt es sich um einen interessanten Fall insofern als er bestrahlt worden war und nach 13 Jahren zur Nachuntersuchung eingeladen wurde und zusagte. Bei dieser Gelegenheit ergab sich der Zustand einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz und eine Verschlechterung des Augenbefundes. Die daraufhin durchgeführte Angiographie zeigte eine Anhebung der Pars circularis. Daraufhin wurde der Patient erneut bestrahlt, da er die vorgeschlagene Operation ablehnte. Es wurde vereinbart, den Augenbefund ständig zu kontrollieren, um bei einer konstanten Verschlechterung doch operativ eingreifen zu können. Der Patient erschien aber nicht mehr. Erst ein Jahr später, als ihm eine plötzlich aufgetretene starke Sehverschlechterung auffiel, suchte er erneut die Klinik auf. Dort wurde ein fast vollständiger Visusverlust festgestellt: Der Patient konnte nur noch hell-dunkel, kaum noch Fingerbewegungen vor den Augen wahrnehmen. Ein PEG zeigte eine große supra- und retroselläre Ausdehnung der Geschwulst. Der Patient wurde daraufhin trotz seines Alters (70 J.) und seines reduzierten Allgemeinzustandes transssphenoidal operiert. Er erholte sich gut. Der Gesichtsfeldverlust und die Sehschärfe besserten sich. Der Patient kann wieder Zeitung lesen.

F. BASOPHILE ADENOME

Der geringe Anteil der basophilen Adenome am gesamten Krankengut rechtfertigt eine Einzeldarstellung.

I. Fall 1

Im ersten Fall handelt es sich um einen Mann, der etwa seit dem 51. Lebensjahr eine Akromegalie, eine Dystrophia adiposogenitalis und eine starke Adipositas mit Striae distensae bemerkte. Außerdem litt er unter Durst, war leicht ermüdbar, nachlässig und läppisch. 3 Jahre später wurde außerhalb eine Röntgenbestrahlung und eine Operation durchgeführt, wobei die Diagnose basophiles Hypophysenadenom histologisch verifiziert werden konnte. Bei einer Nachuntersuchung 7 Jahre später berichtete er, er habe seinen Beruf aufgeben müssen und beziehe eine Invalidenrente. Er wird mit Decortin substituiert. Seine Beschwerden bestehen in Kopfschmerzen, Hitzeempfindlichkeit und Impotenz. Der Patient erschien psychisch verlangsamt. Der Augenbefund war zu diesem Zeitpunkt unauffällig. Auf unsere Anfrage wurde uns jetzt mitgeteilt, daß der Patient kürzlich, d. h. 21 Jahre nach der Erstbehandlung seines basophilen Adenoms, verstorben sei. Eine genauere Todesursache war nicht zu erfahren.

II. Fall 2

Bei einem anderen Patienten handelt es sich um einen jungen Mann von 34 Jahren, der bei der Vorstellung ein Vollmondgesicht und Stammfettsucht aufwies. Ein Hormonstatus ergab eine mäßige Überfunktion der Nebennierenrinde, Röntgenaufnahmen des Schädels ergaben eine unauffällige Sella. Das Krankheitsbild, das der Patient bot, wurde weiter kompliziert durch eine seit 4 Jahren bestehende chronische Glomerulonephritis mit renalem Hypertonus. Der Patient erhielt innerhalb von 16 Tagen 3335 r als Pendelbestrahlung. Leider konnten wir keine weiteren Angaben von ihm erhalten, ob er noch lebt, bzw. wie sein Befinden heute ist.

III. Fall 3

Im letzten Fall geht es um eine Patientin, die seit ihrem 21. Lebensjahr nach einer Geburt eine Amenorrhoe hatte. Seit dieser Zeit hatte sie auch erheblich an Gewicht zugenommen. Nach 7 Jahren waren Kopfschmerzen, Schwindel und stechende Ohrenschmerzen rechts dazugekommen. Nach einem weiteren Jahr entschloß sie sich, eine Klinik aufzusuchen, wo eine virile Körperbehaarung und ein Blutdruck von 140/90 festgestellt wurden. Ein EEG fiel nicht sicher pathologisch aus, ebenso konnte eine leicht ballonförmige Sella nicht als außerhalb der Norm angesehen werden. Der Augenbefund war unauffällig. Bei einem PEG zeigte sich eine leichte Verplumpung des linken Seitenventrikels aber sonst kein krankhafter Befund. Wegen des Verdachtes auf ein basophiles Hypophysenadenom erhielt die Patientin innerhalb von 18 Tagen knapp 1000 r im Stehfeld und 4600 r als Pendelbestrahlung. Die Nachuntersuchung nach jetzt 18 Jahren ergab ein im allgemeinen positives Bild. Die Patientin fühlt sich wohl, sie hatte 13 Jahre lang etwa 2 Menstruationsblutungen im Jahr. Seit etwa 5 Jahren ist die Periode wieder ganz regelmäßig. Seit 1 Jahr wird ein erhöhter Blutzucker mit 1/2 Tablette Euglukon behandelt. Der Blutdruck ist eher niedrig, das Übergewicht ist etwas zurückgegangen. Die Patientin arbeitet in einem Fotolabor und versieht nebenbei ihren Haushalt. Die Röntgenaufnahme der Sella zeigt einen unveränderten Befund.

G. BESONDERHEITEN

I. Geburten nach Durchführung einer Therapie

Zwei der Frauen in unserem Patientengut hatten 4 bzw. 2 und 3 Jahre nach der Therapie eine normale Geburt.

Die eine bekam im 30. Lebensjahr Periodenstörungen, 2 Jahre später blieben die Monatsblutungen ganz aus. Nach weiteren 3 Jahren wurde sie wegen eines chromophoben Hypophysenadenoms operiert. Danach stellte sich wieder eine regelmäßige Periode ein.

4 Jahre nach der Operation, d. h. mit 39 Jahren, brachte sie ein gesundes Kind zur Welt. Im 53. Lebensjahr trat die Menopause ein.

Bei der anderen Patientin setzte nach normal verlaufener Schwangerschaft und Geburt die Periode nicht mehr ein und sie entwickelte akromegale Züge. 2 Jahre später unterzog sie sich einer Röntgenbestrahlung. Anschließend war die Menstruation wieder regelmäßig, gelegentlich traten Schmierblutungen auf. Zwei und drei Jahre nach Abschluß der Bestrahlung hatte die Patientin jeweils eine normale Entbindung.

II. Zusammentreffen von Adenomen der Hypophyse und extrahypophysären Hirntumoren

Gelegentlich findet man bei Vorliegen eines Hypophysentumors gleichzeitig einen anderen intrakraniellen Tumor. In unserem Patientengut kamen gleichzeitig mit einem eosinophilen Adenom einmal ein Astrozytom links parietal, ein andermal Metastasen eines Bronchialkarzinoms im Kleinhirn und an den Meningen vor. In diesem Fall war es zu einer ausgedehnten Metastasierung (Rippe, Leber) gekommen. Zusammen mit einem chromophoben Hypophysenadenom fand sich einmal ein Gefäßaneurysma, ein andermal ein nicht näher beschriebener Tumor links basal. In einem dritten Fall hatte der Patient gleichzeitig einen Hydrocephalus und eine Zyste im linken Kleinhirn. Bei der 4. Patientin handelte es sich um eine im Stirnhirn gelegene Metastase eines teilweise papillär gebauten Adenocarcinoms.

H. ERGEBNISSE IN DER LITERATUR

I. Verteilung der Patienten nach Tumorart, Alter und Geschlecht

In der Literatur sind die chromophoben Adenome am häufigsten vertreten. Sie wurden etwa in 78 - 85 % der Fälle diagnostiziert (1, 4, 5, 11, 19, 39, 48).

In einigen Fällen wird ausschließlich über chromophobe Adenome berichtet (7, 41, 45, 26, 27, 29, 44).

Einige Autoren fanden die chromophoben Adenome etwas weniger häufig und zwar in etwa 67 - 71 % der Fälle (8, 23, 38, 50), dafür sind bei ihnen öfter eosinophile diagnostiziert worden, nämlich bei 20 - 27 %. Einen außerordentlich hohen Anteil an eosinophilen Adenomen mit 62 % (nicht verifiziert) fanden Nemenow und Jugenburg (37) unter ihren 29 Fällen. Die anderen Autoren fanden eosinophile Adenome etwa bei 15 % ihrer Patienten (5, 11, 19, 39). Bei Bakay (1) wurden sie - hier zusammen mit den gemischtzelligen Adenomen - bei 19 % der insgesamt 292 Patienten, bei Burian, Pendl und Salah (4) bei 9 % der 118 Patienten und bei Rapp (40) in 8 % der 37 Fälle diagnostiziert. Die basophilen Adenome sind mit etwa 1 - 3 % am seltensten vertreten (1, 11, 8, 38). Nur wenige Autoren betrachten die gemischtzelligen Adenome gesondert. Burian, Pendl und Salan (4) fanden sie bei 9 % ihrer 118 Patienten, Henderson (23) bei 10% der 327 Patienten.

Die Patienten mit einem chromophoben Adenom befanden sich meist in der 5. Dekade (5, 7, 8). Bei Bakay (1) waren sie zwischen 50 und 54 Jahren alt. Hendersons Patienten (23) mit einem chromophoben Adenom waren im Durchschnitt jünger, nämlich zwischen 35 und 45 Jahren; ebenso bei Wise, Brown, Naffziger und Boldrey (50), deren Patienten sich gleichmäßig auf die 4. und 5. Dekade verteilen. Für die eosinophilen Adenome liegt das Haupterkrankungsalter durchweg in der 4. Dekade (1, 5, 8, 37, 50).

Für basophile und gemischtzellige Adenome fand sich in der Litera-

tur kein Prädilektionsalter. Bei Fischer (11) beziehen sich die Altersangaben auf das gesamte Krankengut von 102 Patienten. Sie liegen zwischen 40 und 60 Jahren.

Bei allen Autoren, die nach Adenotypen unterschieden haben, sind Männer um etwa 10 % häufiger (zwischen 7 % und 24 %) von chromophoben Adenomen betroffen als Frauen (7, 8, 41, 45, 50). Dagegen erkranken Frauen deutlich öfter (um 20 %) an einem eosinophilen Tumor (14,2 % - 44,4 %) (8, 30, 37, 50).

Bei der einzigen Angabe, die uns über eosinophile Adenome vorliegt, (Davidoff und Feiring (8)), sind 4 Frauen und 1 Mann betroffen. Einige Autoren geben die Relation Männer/Frauen für das gesamte Krankengut an. Sie liegt um 43 : 57 (5, 11, 19). Nur bei Rapp (40), die insgesamt über 37 Fälle berichtet, ist das Verhältnis 51 : 49.

II. Anamnesendauer und Beschwerden bei der stationären Aufnahme

Im Mittel treten die ersten von den Patienten bemerkten Symptome etwa 3 Jahre vor der Diagnosestellung auf (7, 11, 50).

Die Autoren, die nach Tumorarten unterscheiden, fanden für das chromophobe Hypophysenadenom an erster Stelle der vorgefundenen Symptome Sehstörungen, und zwar Chang und Pool (7) in 52 %, Nittinger (38) in 61,9 % und Davidoff und Feiring (8) in 92,5 % aller Fälle. Dicht darauf folgen die Störungen der Geschlechtsfunktionen, wie Verlust der Libido, Störungen der Potenz und Unregelmäßigkeiten bzw. Sistieren der Regelblutung. Sie traten in 15 % bei Chang und Pool (7), in etwa der Hälfte der Fälle bei Heimbach (22) bzw. Davidoff und Feiring (8), in 60 % bei Mundinger (36) und in 70 % bei Bakay (1) auf. Kopfschmerzen fanden sich einmal in 24 %, ein anderes Mal in 60 % der Fälle (7, 8).

Bei den eosinophilen Adenomen stehen abgesehen von der fast immer vorhandenen Akromegalie Störungen der Geschlechtsfunktionen eindeutig an erster Stelle. Sie treten in 60 - 70 % aller Fälle auf (1,

8, 36, 37). Kopfschmerzen und Sehstörungen sind nur in einer Arbeit (8) mit 63 % bzw. 17 % aufgeführt.

In den Arbeiten, die keine Adenotypen unterscheiden, sind Sehstörungen am häufigsten vertreten; nämlich in 69 % bis 80 % (8, 23, 39, 45). Bei den 99 Patienten von Schärer (42) treten sie in 58 % der Fälle auf. An zweiter Stelle folgen Kopfschmerzen, die bei den 51 Fällen von Carlson und Marsh (5) und den 95 Fällen von Sheline (45) in 41 bzw. 48 %, bei Henderson (23) mit 327 Fällen und Fischer (11) mit 102 Fällen in über 80 % auftraten. Schärer (42) (99 Patienten) und Rand und Rand (39) (100 Patienten) registrierten sie allerdings nur in 16 % bzw. 19 %. Die Störungen der Geschlechtsfunktionen sind hier bei 20 % bis 30 % der Fälle vermerkt (5, 42, 39, 45). Grant (19), der sonst keine Angaben macht, fand sie bei 91 % seiner 71 Patienten.

III. Befunde

1. Störungen des Hormonhaushaltes

Der Grundumsatz ist bei Patienten mit einem chromophoben Adenom häufig herabgesetzt. Die Angaben in der Literatur bewegen sich zwischen 70 % und 80 % der Patienten (1, 22, 29). Davidoff und Feiring (8) fanden bei allen ihren Patienten mit chromophoben Adenomen einen herabgesetzten Grundumsatz, Fischer (11) und Wise, Brown, Naffziger und Boldrey (50) dagegen nur bei 25 % bzw. 63 % der Patienten. In einigen Arbeiten wird über einen erhöhten Grundumsatz bei chromophoben Adenomen berichtet (22, 50).

Das eosinophile Adenom geht dagegen meist mit einer Erhöhung des Grundumsatzes einher. Diese tritt in unterschiedlichem Ausmaß auf, so in 73 % bei Bakay (1), in etwa 50 % bei Davidoff und Feiring (8), in 29 % bei Fischer (11). Heimbach und Sidney (22) fanden eine Erhöhung in 67 %, Wise, Brown, Naffziger und Boldrey (52) in 35 %. Auch bei Akromegalie kommen Fälle mit erniedrigtem Grundumsatz vor (1, 22, 50).

Bakay (1) fand bei etwa 1/5 seiner Akromegaliepatienten einen Kropf.

Aus den Angaben von Sheline, Boldrey und Phillips (45) läßt sich errechnen, daß 45 % ihrer 95 Patienten mit chromophoben Adenomen eine Schilddrüsenunterfunktion hatten.

Die 17-Ketosteroide im Harn fand Heimbach (22) bei 39 % der chromophoben und bei 33 % der eosinophilen Adenome erniedrigt. Tönnis, Oberdisse und Weber (48) fanden ein unterschiedliches Verhalten von Cortisol bzw. 17-Ketosteroiden bei ihren 338 Patienten mit Hypophysentumoren. Die Cortisolausscheidung war bei 50 % gesteigert, bei 10 % erniedrigt und bei 40 % normal. Die Ausscheidung der 17-Ketosteroide war dagegen in 30 % der Fälle erhöht, in 30 % erniedrigt und in 40 % normal.

Eine Verminderung der Gonadotropine ließ sich bei Fischer (11) in 56 % beim chromophoben Adenom und in 75 % beim eosinophilen Adenom feststellen. Fischer erwähnt ausdrücklich, daß von den Patienten mit eosinophilen Adenomen keiner erhöhte oder erniedrigte Steroidhormone aufwies. Dagegen fand er bei 80 % der untersuchten Patienten mit eosinophilen Adenomen eine Erhöhung des somatotropen Hormons.

Eine diabetische Stoffwechsellage fand sich gehäuft bei Patienten mit eosinophilem Adenom, nämlich in 10 - 50 % der Fälle (1, 8, 11, 22, 30, 38, 50). Lediglich Nemenow und Jugenburg (37) fanden sie nur bei 8 % der Akromegalen. Bei den chromophoben Adenomen kam eine diabetische Stoffwechsellage höchstens bei 10 % der Patienten vor (1, 22, 38, 50). Dagegen fand Heimbach (22) bei beiden Adenotypen in 33 % der 105 Fälle eine pathologische Glukosetoleranz.

Patienten mit einem eosinophilen Adenom neigen eher zu einem Hypertonus (in 11 - 33 %) (1, 8, 37, 50), Patienten mit einem chromophoben Adenom zu einer Hypotonie (in 4 - 86 %) (29, 48, 50).

Eine Hypertrichose wird bei den eosinophilen Adenomen mit 33 % (8) angegeben, bei den chromophoben Adenomen mit 2,6 % (50). Eine Hypotrichose ist nur bei den chromophoben Adenomen erwähnt (50).

Zur Gewichtszunahme neigen besonders die Patienten mit eosinophilen Adenomen (in 47 %) (50), weit weniger diejenigen mit einem chromophoben Adenom (in 9 %) (22).

2. Neurologische und röntgenologische Tumorzeichen

Lediglich Fischer (11) macht genauere Angaben über EEG-Befunde. Er leitete bei 21 % der 102 Patienten ein normales EEG ab. Bei 62 % war das EEG leicht abnorm oder wies Allgemeinveränderungen verschiedenen Grades auf. Einen mediobasalen Herdbefund hatten 17 % seiner Patienten.

Destruierungen der Sella turcica fanden sich bei 81 - 98 % der chromophoben Adenome (8, 38, 42, 45, 50). In weniger als 5 % war sie normal (42, 45, 50). Beim eosinophilen Adenom war sie zwar ebenfalls häufig pathologisch verändert (37, 38), aber es kamen auch viele Fälle vor (15 bzw. 25 %), in denen sie unauffällig erschien (8, 42).

Ein Anhalt für eine supraselläre Ausdehnung fand sich bei chromophoben Adenomen in 10 % bzw. 23 % der Fälle (50, 45). 99 der 100 Patienten von Rand und Rand (39) wiesen eine Selladeformierung auf.

3. Augenbefunde

In der Literatur werden im Zusammenhang mit chromophoben Adenomen weit häufiger über Augenstörungen berichtet als bei den eosinophilen Adenomen. So tritt bei über 70 % aller chromophoben Adenome eine Abblässung der Papille oder eine Opticusatrophie auf (1, 8, 30, 50). Dagegen erscheint sie beim eosinophilen Adenom nur etwa in 10 % bis 40 % (1, 8, 30). Nur bei 18 % seiner 102 Patienten fand Fischer (11) eine Opticusatrophie. Ein Visusverlust wurde bei den chromophoben Adenomen in 70 % bis beinahe 100 % der Fälle festgestellt (1, 30, 45, 48, 50), bei den eosinophilen Adenomen in 40 % bis 50 % der Fälle (30, 37, 48, 50). Bakay (1) sah bei Akromegalen allerdings in 78 % der Fälle einen Visusverlust, Davidoff und Feiring (8) dagegen nur in 17 %. Eine Erblindung wurde etwa bei 18 % bis 26 % der Patienten mit einem chromophoben (8, 30, 48, 50) und bei 8 % bis 12 % der Patienten mit einem eosinophilen Adenom (30, 48, 50) gesehen. Bakay (1) gibt für die Erblindung bei chromophoben Adenomen nur 11 % an, Fischer (11) für sein gesamtes Krankengut 12 %.

Einen normalen Visus wiesen 4 % der Patienten Bakays (1) mit einem chromophoben Adenom und 22 % seiner Akromegalen auf.

Angaben über Augenmuskellähmungen liegen uns nur von chromophoben Adenomen vor. Hier treten sie mit einer Häufigkeit von 4 % bis 12 % auf (6, 8, 45, 50).

Dagegen scheinen Doppelbilder etwa gleich häufig zu sein. Davidoff und Feiring (8) berichten darüber bei 9 % der chromophoben und bei 5 % der eosinophilen Adenome, Wise, Brown, Naffziger und Boldrey (50) bei 25 % der chromophoben und bei 21 % der eosinophilen Adenome.

Besonders charakteristisch für Hypophysentumoren ist die Gesichtsfeldeinschränkung. Sie tritt bei chromophoben Adenomen häufiger auf. Hier werden nur in 4 % bzw. 2 % der Fälle normale Gesichtsfelder beschrieben (1, 8), während solche beim eosinophilen Adenom in 34 %, 65 % bzw. 80 % der Fälle nachzuweisen waren (1, 6, 8). Bitemporale Gesichtsfeldeinschränkungen traten beim chromophoben Adenom in rund 70 % (1, 6, 8, 11, 45, 48, 50), beim eosinophilen Adenom in rund 35 % der Fälle (1, 8, 30, 37, 50) auf. Unregelmäßige Gesichtsfeldeinschränkungen ließen sich bei beiden Adenomtypen in etwa dem gleichen Ausmaß nachweisen, nämlich in 25 % (1, 8, 30, 45, 50). Bei weniger als 10 % der Patienten fand sich eine homonyme Hemianopsie, etwa gleich häufig bei beiden Adenomarten (1, 8, 18, 23, 30, 50).

IV. Art der Therapie mit Frühletalität

Die Operationsletalität liegt beim chromophoben Adenom mit etwa 10 % bis 20 % (1, 8, 19, 26, 45, 48, 50) höher als beim eosinophilen Adenom mit 6 % bis 10 % (1, 48, 50). Ray und Patterson (41) hatten lediglich unter den Rezidivoperationen der chromophoben Adenome eine Absterberate von 1,2 %. In den Arbeiten, die die Adenomtypen nicht getrennt behandeln (4, 5, 18, 22, 23, 39, 47), liegt die Operationsletalität zwischen 5 % und 14 %.

Die Letalität im Rahmen einer Bestrahlung gibt Horrax (27) mit 0,9 % für chromophobe Adenome und Grant (18) mit 3,6 % für seine

143 Adenompatienten insgesamt an.

V. Frühresultate

Generell wird in der Literatur der Therapieerfolg an den Augenbefunden abgelesen. Die höchste Besserungsquote nach einer Operation wurde erreicht von Horrax (26, 27) mit 77 % bei 164 Patienten, die niedrigste von Svien, Golby und Kearns (46) mit 39 % bei 71 Patienten. Die Ergebnisse anderer Autoren liegen dazwischen (1, 8, 45, 48).

Nach einer kombinierten Therapie sah Horrax (26, 27) in 68% bzw. Chang und Pool (7) in 52% der 301 Fälle eine Besserung der Befunde. Die übrigen Autoren liegen ebenfalls in diesem Bereich (5, 8, 45).

Nach einer Bestrahlung wurde eine Besserung von Nittinger (38) bei 42 Patienten in 87 %, dagegen von Svien, Kearns und Kolby (46) nur bei 27 % der 71 Fälle beobachtet. In anderen Arbeiten finden sich Angaben, die dazwischen liegen (5, 8, 26, 27, 45).

Ebenso weit sind die Angaben über die Verschlechterung des Befundes nach den einzelnen Therapiearten gestreut. Für die Operation werden Zahlen zwischen 33 % (8) und 3 % (26, 27) angegeben (45, 46, 48), für die kombinierte Therapie liegen sie zwischen 12 % (8) und 3 % (22) (23, 26, 27, 45), und für die Bestrahlung zwischen 0 % (45) und 41 % (8) (7, 46).

In den Arbeiten, die verschiedene Therapiemethoden vergleichen, werden die besten Früherfolge durch die Operation erzielt (26, 27, 45, 46). Nur bei Davidoff und Feiring (8) mit 133 Patienten ist die kombinierte Therapie am erfolgversprechendsten. Die meisten Verschlechterungen sahen Sheline, Boldrey und Phillips (45) und Svien (46) nach einer Operation, Davidoff und Feiring (8) nach einer Bestrahlung.

Eine besondere Methode berichtet Mundinger (36). Er geht das Tumorgewebe der Hypophysenadenome durch Implantation eines Iridium¹⁹²-Isotopes an. Bei 50 Patienten wurde die Sehleistung in 98 % der Fälle gebessert. Es kam bisher bei einer Beobachtungszeit von 0,7 - 3,9 Jahren kein Rezidiv vor. Eine Operationsletalität hat Mundinger

nicht. Der Augenbefund im einzelnen: 80 % der einzelnen Augen wurden gebessert, 16 % blieben unverändert und nur 3 % verschlechterten sich.

VI. Arbeitsfähigkeit

Nach den Angaben der Literatur erreichen zwischen 55 % (1) und 73 % (22) der operierten und kombiniert behandelten Patienten wieder ihre volle Arbeitsfähigkeit (23, 48). Das gilt in gleicher Weise für chromophobe wie eosinophile Adenome. Lediglich unter den 338 Patienten von Tönnis, Oberdisse und Weber (48) schneiden die kombiniert behandelten Patienten mit etwa 20 % voller Arbeitsfähigkeit schlechter ab. Der Anteil derjenigen, die völlig arbeitsunfähig sind, bzw. sich nicht selbst versorgen können (1), bewegt sich zwischen 1,5 % (48) und 18 % (1, 22, 23).

Mundinger (36) erreichte nur bei 12 % seiner Patienten mit chromophobem Adenom keine Eingliederung mehr in den Arbeitsprozeß, während alle seiner akromegalen Patienten nach der Therapie durch Iridiumimplantation wieder voll oder teilweise arbeiten konnten.

VII. Rezidive

Hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Adenomtypen. Die Rezidivquote nach einer Operation liegt zwischen 8 % (48) und 58 % (45) mit Schwerpunkten bei etwa 20 % (1, 8, 41) und etwa 45 % (4, 23, 50). Nach einer kombinierten Therapie kommt es in 6 % (22) bis 29 % (50) zu Rezidiven, meist zwischen 8 % und 18 % (8, 23, 41, 45). Bei einigen Autoren geht die Bestrahlung mit weniger Rezidiven einher (5 % bis 12 %) (7, 8), bei anderen mit sehr vielen (27 % bis 33 %) (38, 48).

Bei gleicher Rezidivquote nach Operation und kombinierter Therapie fiel es Sheline (44) auf, daß die kombiniert behandelten Patienten das Rezidiv etwa 5 Jahre später bekamen als die nur operierten.

VIII. Überlebenszeit

Bei Bakay (1) waren 6 Jahre nach der Therapie noch 79 % der Patienten mit einem chromophoben Adenom und 57 % derjenigen mit einem eosinophilen Adenom am Leben. Bei anderen Autoren wird eine 5-Jahres-Überlebenszeit von 72 % bis 85 % berichtet (22, 23, 26), unabhängig vom Adenomtyp oder Therapiart. Etwas niedriger liegt Nittinger (38) mit 58 %. In einigen Arbeiten werden die Überlebenszeiten nach den einzelnen Therapiearten aufgeschlüsselt. Dabei schneidet die kombinierte Therapie am besten ab, gefolgt von der Operation. So hat Grant (19) bei 71 Patienten nach einer Operation 22 % Überlebende nach 5 Jahren, nach einer kombinierten Therapie 59 %. Sheline, Boldrey und Phillips (45) mit 95 Patienten sahen 5 Jahre nach einer Operation 16 %, nach einer kombinierten Therapie 83 % Überlebende. Svien, Colby und Kearns (46) fanden unter ihren 71 Patienten eine 5-Jahres-Überlebenszeit bei 67 % der Operierten und bei 58 % der Bestrahlten. Eine ähnlich ungünstige Überlebenschance für die Operierten gaben außer Sheline, Boldrey und Phillips (45) auch Tönnis, Oberdisse und Weber (48) für ihre 338 Patienten mit 20 % an. Bei Davidoff und Feiring (8) besteht für die eosinophilen Adenome eine günstigere Überlebenschance als für die chromophoben. So überlebten 50 % die Operation eines chromophoben und 100 % die Operation eines eosinophilen Adenoms mindestens 5 Jahre, 25 % die Bestrahlung eines chromophoben und 38 % die Bestrahlung eines eosinophilen Adenoms.

IX. Spätresultate

In der Literatur werden die Langzeitergebnisse sehr unterschiedlich behandelt. Zum Teil werden sie nur auf die Adenomarten (1), zum Teil nur auf die Therapiearten (18, 19, 39), in einigen Fällen auf beides (8, 14, 26, 27) bezogen. Im Gegensatz zu den Adenomtypen ergeben sich für die Therapiearten unterschiedliche Erfolge in den einzelnen Arbeiten. Dabei werden neben dem Augenbefund in den meisten Fällen auch das Allgemeinbefinden und die Hormonsituation mitberücksichtigt. In der folgenden Tabelle sind die Spätresultate einiger Arbeiten zusammengefaßt (8, 14, 18, 19, 26, 27, 39).

Tab. 16 Spätresultate in der Literatur

	gebessert	unverändert	verschlechtert
nach Operation	25 - 71 %	6 - 17 %	8 - 45 %
nach kombinierter Behandlung	36 - 74 %	23 - 25 %	5 - 40 %
nach Bestrahlung	58 - 100 %	14 - 42 %	3 - 19 %

Danach schneidet die Bestrahlung in den Spalten "gebessert" und "verschlechtert" am günstigsten ab. Die Anzahl der Fälle, bei denen sich der Befund nicht änderte, liegt relativ hoch.

Zwei Autoren werteten die Spätresultate nach besonderen Gesichtspunkten aus. Fischer (11) berichtet, daß bei 6 % seiner Patienten die Operation ein schlechtes Resultat gezeigt habe, außerdem sei in fast 3/4 der Fälle eine Anosmie zurückgeblieben. Vor der Therapie hatten 21 % aller Patienten ein normales EEG, bei mehrmaligen Kontrollen nach der Therapie (48mal Operation, 4mal Bestrahlung) hatten alle Patienten ein abnormes EEG.

Bei Nachuntersuchungen seiner bestrahlten Patienten fand van Gielse (16), daß die Stoffwechsellage in bezug auf STH, Insulin und Zuckerhaushalt inzwischen bei 67 % seiner 10 akromegalen Patienten gebessert, bei 22 % unverändert und bei 11 % verschlechtert war.

X. Befürwortung der einzelnen Therapiearten

Zur Beurteilung der jeweils geeigneten Therapiemethode sei hier nur die Literatur ab 1945 aufgeführt.

Von den meisten Autoren wird die Bestrahlung als die Therapie der ersten Wahl bei Hypophysenadenomen angesehen (5, 7, 8, 18, 19, 26, 27, 39, 42, 45, 46). Einige schränken die Indikation soweit ein, daß bei rascher Zunahme der Visusminderung (39), bei starker Opticusatrophie (19) oder bei großer suprasellärer Ausdehnung (7, 26, 27, 45, 46) operiert werden sollte.

Über die Notwendigkeit einer postoperativen Nachbestrahlung ist

man sich weitgehend einig (1, 18, 22, 39).

In anderen Arbeiten wird die Operation vorgezogen (1, 4, 22, 34, 41, 47, 48, 49), zum Teil nach einer konservativen Behandlung (34, 47, 48, 49).

XI. Schwangerschaften bei Hypophysenadenomen

In 4 Fällen bekamen Frauen nach der Therapie eines Hypophysenadenoms Kinder. Bei allen handelte es sich um eosinophile Adenome (1, 11, 8).

Abelove, Rupp und Paschkis (Acromegaly and Pregnancy. J. Clin. Endocrin. 14, S. 32 - 44) berichtete 1954 von 33 Fällen in der Weltliteratur, in denen akromegale Frauen Kinder bekamen. Noch seltener sollen Schwangerschaften bei chromophoben Adenomen vorkommen (nach Younghusband).

J. DISKUSSION

I. Tumorart, Alter der 1. Therapie und Geschlechtsverteilung

Zusammenfassend kann man feststellen, daß in der Mehrzahl der Fälle die Hypophysenadenome aus chromophoben Zellen bestehen, während die meisten anderen eosinophil sind. Nur ein kleiner Anteil ist gemischtzellig, und ganz selten kommen die basophilen Adenome vor.

Die meisten unserer Patienten mit einem chromophoben Adenom befanden sich zur Zeit der Diagnosestellung zwischen dem 50. und dem 59. Lebensjahr. Zum gleichen Ergebnis kamen Bakay (1), Chang und Pool (7), Wise, Brown, Naffziger und Boldrey (50). Im Durchschnitt um etwa 10 Jahre jünger waren die Patienten von Carlson und Marsh (5), Davidoff und Feiring (8) und Henderson (23).

Für die eosinophilen Adenome fanden wir ein Hauptmanifestationsalter von 30 - 39 Jahren, wie es auch durchweg in der Literatur berichtet wird (1, 5, 8, 37, 50).

Das Alter, in dem sich die meisten Patienten mit Mischzelladenomen befanden, lag bei unseren Patienten über 60 Jahre. In der Literatur sind hierzu keine Angaben zu finden, da meist die gemischtzelligen Adenome nicht gesondert betrachtet werden.

In unserem Krankengut betreffen alle Adenomarten die beiden Geschlechter in gleichem Ausmaß. Auch in der Literatur finden sich Zahlen, die zumindest für die chromophoben Adenome keine Aussage über eine Bevorzugung des einen oder des anderen Geschlechtes zulassen. Allerdings liegen in allen Zahlenangaben wie auch bei uns die Männer in der Beteiligung um ein Geringes höher als die Frauen (7, 8, 50). Bei Ray und Patterson (41) und bei Sheline, Boldrey und Phillips (45) ist diese Tendenz sogar sehr deutlich.

Dagegen berichten alle Autoren, die die Geschlechtsverteilung nach Tumorarten aufgeschlüsselt haben (8, 30, 37, 50), von einem deutlichen Überwiegen der eosinophilen Adenomen bei den Frauen (mehr als 14 %). Möglicherweise besteht trotz der Verschiedenartigkeit der zuständigen Hormone (STH bzw. Gonadotropine) eine Wechselbe-

ziehung zwischen den beiden zuständigen Zellsystemen in der Hypophyse. Zumindest sind Nemenow und Jugenburg (37) dieser Ansicht, da Frauen häufig während einer Schwangerschaft akromegale Züge entwickeln, die sich nach der Entbindung meist zurückbilden, aber auch bestehen bleiben können. So beschreibt Marek (nach (37)) einen Fall von Akromegalie, die mit der Schwangerschaft auftrat, nach der Entbindung aber wieder verschwand. Eine Hemianopsie bei Schwangeren beobachteten Beckerhausen, Löhlein und Fraenckel (alle Zitate nach Nemenow und Jugenburg (37)). Außerdem haben Rand und Rand (39) während der Schwangerschaft eine Gewebevermehrung in der Hypophyse, sogenannte "pregnancy-cells" nachgewiesen. Marguth (34) erkennt den Ausfall peripherer inkretorischer Tätigkeit, wie er ja bei einer Schwangerschaft mit Sistieren der von der Hypophyse beeinflussten ovariellen Hormonproduktion vorliegt, als auslösenden Faktor für eine Geschwulstbildung an.

II. Erstsymptome und Klinik

Unsere Patienten mit einem chromophoben Adenom wurden in den meisten Fällen erst durch Sehstörungen zum Arzt geführt. Ophthalmologische Ausfallerscheinungen wurden unter den Aufnahmebefunden am häufigsten registriert. Darin stimmen auch die Literaturangaben weitgehend überein (1, 7, 8, 38, 41, 45).

Die Erstsymptome werden häufig zunächst nicht beachtet, denn der hormonell inaktive Tumor ruft während der Zeit seines intrasellären Wachstums nur relativ uncharakteristische Symptome hervor. So kommt es durch die Verdrängung des normalen Hypophysengewebes zu Ermüdbarkeit, Hypotonie, Verminderung der Sekundärbehaarung, Störungen von Libido und Potenz bzw. Menstruationsunregelmäßigkeiten. Durch ein weiteres Wachstum treten die ebenfalls noch vieldeutigen Kopfschmerzen auf. Erst wenn der Tumor in Kontakt mit dem Chiasma opticum gerät, kommt es zu zunächst auch nur flüchtigen Sehstörungen, die sich aber durch eine druckbedingte Opticusatrophie bis zur Amaurose entwickeln können. Der für das chromophobe Hypophysenadenom mit suprasellärer Ausdehnung charakteristischste Augenbefund ist die bitemporale Hemianopsie (1, 6, 8, 11, 45, 48, 50).

Für die hormonal aktiven eosinophilen Adenome ist sowohl in unserem Krankengut wie auch in den Literaturangaben die Akromegalie das häufigste und kennzeichnende Symptom (1, 6, 8, 23, 30, 37, 38, 42). Sie ist oft verbunden mit heftigen Kopfschmerzen, deren Ursache bis heute nicht eindeutig geklärt ist. Möglicherweise verursacht die starke Umstrukturierung des Knochens, die sich ja besonders am Kopf abspielt, diese Schmerzen, ähnlich wie bei der Osteodystrophia deformans, wo die Patienten ebenfalls starke Schmerzen verspüren.

Auf die hormonaktive Natur des eosinophilen Adenoms weist auch das gehäufte Vorliegen eines erhöhten Blutdruckes, eines erhöhten Grundumsatzes und einer diabetischen Stoffwechsellage hin. Sehstörungen fanden sich deshalb sehr viel seltener als bei den chromophoben Adenomen, weil das eosinophile Adenom bereits bei geringer Größe ausgeprägte klinische Erscheinungen macht, so daß die Patienten meist den Arzt aufsuchen, bevor der Tumor das Chiasma opticum in Mitleidenschaft gezogen hat. Aus demselben Grund ist auch beim eosinophilen Adenom seltener die Sella turcica erweitert.

Allerdings treten auch hier relativ häufig Störungen der Sexualfunktionen auf (1, 8, 22, 30, 36, 37), da das Adenom durch sein intraselläres Wachstum ebenso wie das chromophobe Adenom die für die Steuerung der Gonaden zuständigen Zellen verdrängt.

Bei über 70 % der daraufhin untersuchten Patienten mit chromophobem Adenom sprachen bei der Aufnahmeuntersuchung die arteriographischen und die pneumenzephalographischen Befunde für eine supraselläre Ausdehnung des Tumors. Unter den Patienten mit eosinophilem Adenom zeigte nur knapp die Hälfte der entsprechend Untersuchten Anzeichen für eine supraselläre Tumorausdehnung im CAG bzw. im PEG. Sheline, Boldrey und Phillips (45) fanden nur etwa bei 1/4 ihrer Patienten mit chromophobem Adenom Anzeichen für eine supraselläre Ausdehnung und Wise, Brown, Naffziger und Boldrey (50) sogar nur bei 10 %.

III. Letalität

Die Operationsletalität von 22,2 % bei unseren Kranken mit einem chromophoben Adenom erscheint auf den ersten Blick sehr hoch. Da-

bei ist zu bedenken, daß in dieser Zahl auch die hohen Letalitätsziffern der ersten Jahre (ab 1948) mit eingehen, die inzwischen durch eine verfeinerte Operationstechnik und weiterentwickelte Nar-koosemöglichkeiten beachtlich gesenkt werden konnten. Betrachtet man zudem die nur operierten und die kombiniert behandelten Patienten gemeinsam, so ergeben sich 11,3 %. Ebenso berechnet liegt die Operationsletalität für eosinophile Adenome in unserem Krankengut bei 9,9 %.

Die Letalitätsrate der meisten Autoren für chromophobe Adenome beläuft sich auf Werte zwischen 10 % und 22 % (1, 8, 19, 26, 45, 48, 50). Andere Autoren, die die Tumorarten nicht getrennt betrachten, haben niedrigere Letalitätsziffern. Das ist nicht verwunderlich, da die eosinophilen Adenome und die gemischtzelligen Adenome wahrscheinlich wegen der zum Zeitpunkt der Therapie noch geringeren Ausdehnung bei allen Operateuren niedrigere Letalitätsraten aufweisen (0 - 9,5 %) (1, 8, 18, 19, 48, 50), und dadurch den Durchschnitt günstig beeinflussen.

Betrachten wir unsere Fall-Letalität von allen operierten und kombiniert behandelten Patienten unabhängig von der Tumorart, so beträgt sie bei uns 11,8 %.

Vergleichbare Werte in der Literatur sind die von Bakay (1) mit 10,5 %, Burian, Pendl und Salah (4) mit 8 %, Carlson und Marsh (5) mit 7,7 %, Grant (18) mit 11,9 %, Heimbach (22) mit 9,4 %, Rand und Rand (39) mit 7,7 %, und Tönnis (47) mit 13,8 %. Niedrigere Werte berichten Henderson (23) mit 5 % und Ray und Patterson (41), die 146 Patienten operierten und deren 2 Todesfälle (1,2 %) bei Rezidivoperationen auftraten.

Ein relativ zu der Operationsletalität geringes Risiko der Bestrahlungsbehandlung von bei uns 2,6 % findet sich an mehreren Stellen der Literatur. Es schwankt zwischen 0,9 % und 3,6 % (18, 27).

IV. Früherfolge

In unserem Krankengut hatte die Bestrahlung bei 69,6 % der chromophoben Adenome vor der kombinierten Therapie mit 53,6 % und der

Operation mit 31,6 % die besten Früherfolge in bezug auf das Sehvermögen. Einen ähnlichen Trend finden wir in der Literatur bei Carlson und Marsh (5) und bei Chang und Pool (7). Bei Davidoff und Feiring (8) steht die Kombinationstherapie an erster Stelle der Sofortfolge vor der Bestrahlung und der Operation. Horrax (26) gibt ebenso wie Sheline, Boldrey und Phillips (45) und Svien, Colby und Kearns (46) die besten Frühresultate für die Operation an, gefolgt von der kombinierten Behandlung und der Bestrahlung. Allerdings hat bei Svien, Colby und Kearns (46) die Operation auch die höchste Verschlechterungsrate, die Bestrahlung gar keine. Sehr hohe Zahlen für Früherfolge nach Operation (mehr als 75 %) geben Heimbach (22) und Horrax (26) an. Entsprechend hohe Erfolgsquoten bei der Bestrahlung berichten Carlson und Marsh (5) und Nittinger (38).

Beim Durchsehen der Literatur kommt man zur Ansicht, daß 60 von 100 Patienten mit einem Hypophysentumor damit rechnen können, daß ihr Sehvermögen durch eine Behandlung sofort gebessert wird. Bei etwa 10 % tritt eine Verschlechterung ein, abgesehen von der Letalität, die mit den einzelnen Behandlungsarten verbunden ist (1, 5, 8, 23, 45, 48).

Die Aussagen über die Arbeitsfähigkeit, die wir aus unseren Unterlagen gewonnen haben, und die Ergebnisse aus der Literatur lassen sich nicht vergleichen, da uns nur von einem Teil der Patienten Mitteilungen vorliegen. Hierbei ist zu bedenken, daß viele Frauen ihre Tätigkeit im Haushalt nicht als "Beruf" oder "Arbeit" angeben. In den Literaturangaben erreichen meist weit über 50 % der Patienten wieder ihre volle Arbeitsfähigkeit. Dieser Begriff der "vollen Arbeitsfähigkeit" ist aber gelegentlich auch weiter gefaßt und meint zum Beispiel die Fähigkeit zum Lesen oder Stricken. Ebenso wurde die Aussage "arbeitet nicht" zum Teil anders definiert als bei uns, nämlich im Sinne von "kann sich nicht selbst versorgen".

Im Überblick ergibt sich in unserem Material für die Patienten von denen wir eine Aussage zur Arbeitsfähigkeit haben, unabhängig von der Tumorart und nur bezogen auf die Art der Therapie die Tabelle 17. Hierbei schneiden die Patienten, die bestrahlt wurden, am günstigsten ab, am ungünstigsten die Operierten. Der Grund dafür liegt wohl darin, daß von vorneherein viele Patienten, deren Tumorsympto-

matik sehr ausgeprägt war, operiert wurden und dann unter Umständen noch eine Nachbestrahlung erhielten. Das heißt, die Gruppe der nur Bestrahlten umfaßt das Patientengut mit den günstigsten Voraussetzungen. Zusätzlich treten bei der Bestrahlung weniger Beeinträchtigungen der gesunden Hirnsubstanz ein als bei einer Operation.

Tab. 17 Arbeitsfähigkeit nach der Therapie

	Operation	Bestrahlung	Kombination
voll arbeitsfähig	24,2 %	38,3 %	29,7 %
teilweise arbeitsfähig	6,1 %	10,6 %	8,1 %
nicht arbeitsfähig	12,1 %	6,4 %	-

V. Rezidive

In unserem Patientengut bekamen 15,4 % der Operierten, die die Therapie überlebt haben, und ebensoviele der kombiniert behandelten Patienten ein Rezidiv. Unter den Bestrahlten beträgt der Anteil 22 %. Es besteht also kein signifikanter Unterschied in dieser Hinsicht zwischen den einzelnen Therapieformen. Im ganzen bekamen 18,4 % der Adenompatienten ein Rezidiv. Wahrscheinlich liegt bei allen Behandlungsarten die wirkliche Rezidivrate noch etwas höher, da nur die Patienten erfaßt wurden, die sich einer zweiten Therapie unterzogen haben. Die erneuten Krankheitssymptome traten zum Teil schon nach einigen Monaten, zum Teil aber auch erst nach mehr als 20 Jahren auf.

Die Angaben in der Literatur über Rezidive sind sehr unterschiedlich. So geben zum Beispiel Henderson (23), Nittinger (38), Sheline, Boldrey und Phillips (45) und Wise, Brown, Naffziger und Boldrey (50) weit höhere Werte an, zum Teil über 50 %. Viele Autoren berichten niedrigere Zahlen (8,41), die meisten sogar unter 10 % (1, 7, 11, 22, 48). Nach Bakay's Schätzungen (1) treten in 15 - 20 % Rezidive auf, was im Bereich unserer Ergebnisse liegt.

Die Zahlenangaben über das Auftreten von Rezidiven nach einer Be-

strahlung sind in den meisten Literaturstellen niedriger als bei uns (7, 8), gelegentlich aber auch höher (38, 45). Im allgemeinen werden nach einer Operation viel häufiger Rezidive festgestellt als nach einer kombinierten Behandlung und sie treten meist auch früher auf (23, 51, 45, 50). Man hat den Eindruck, daß für die Verhinderung von Rezidiven eine Operation mit anschließender Bestrahlung des restlichen Tumorgewebes am günstigsten ist (1, 23, 41, 44, 45, 50).

VI. Überlebenszeit

In unserem Krankengut liegt die 5-Jahres-Überlebensrate für die operierten Patienten unter 70 %. Weitaus günstiger ist sie für die Bestrahlten mit 84 %, ebenso, wie für die kombiniert Behandelten mit Zahlen um 85 %.

Bei den Patienten mit einer kombinierten Therapie ist die 10-Jahres-Überlebensrate mit 80% etwas günstiger als die der bestrahlten Patienten mit knapp 75%. Die 10-Jahres-Überlebensrate der Operierten liegt mit knapp 55% weit darunter.

Nach 15 Jahren findet sich für die kombiniert behandelten Patienten eine Überlebensrate von 63%, für die Bestrahlten von etwa 65 % (σ 53%, ϕ 78%). Die Operierten schneiden auch hier mit etwa 60% am ungünstigsten ab.

Läßt man allerdings die Frühletalität nach einer Operation außer acht so verlaufen die 3 Kurven, die in Diagramm 4 für Männer und in Diagramm 5 für Frauen getrennt aufgetragen wurden, etwa gleich.

Diagramm 4 Überlebensrate der Männer, nach Therapiearten aufgeschlüsselt
(operiert - -, bestrahlt —, kombiniert behandelt ---)

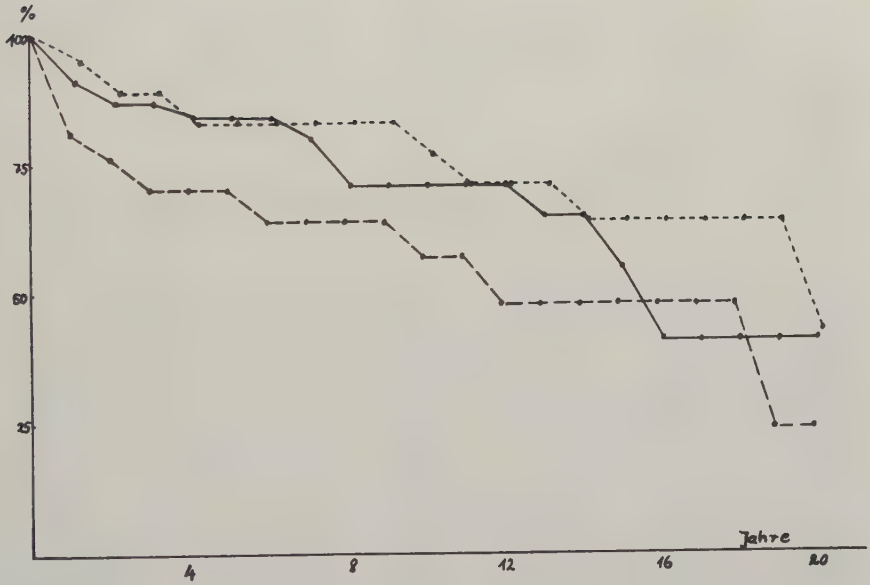
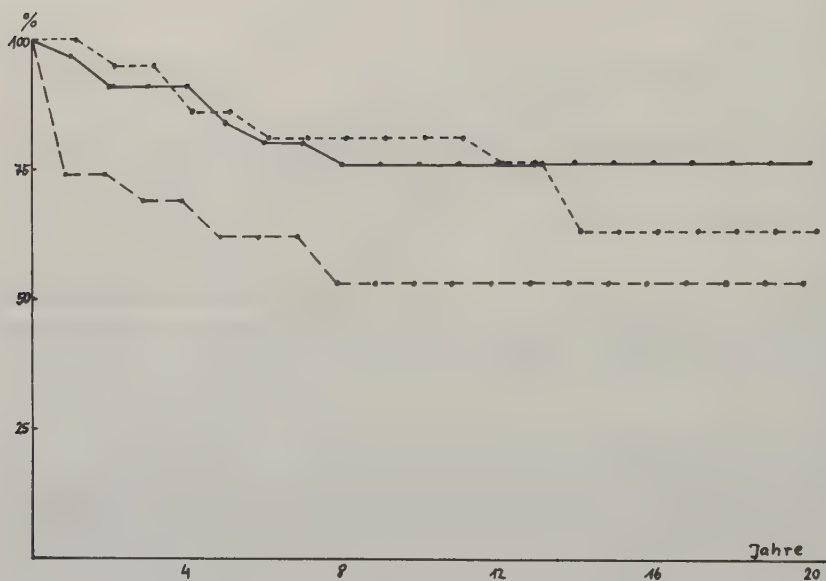


Diagramm 5 Überlebensrate der Frauen, nach Therapiearten aufgeschlüsselt
(operiert ---, bestrahlt —, kombiniert behandelt ---)



Die Tabelle 18 entspricht einem Nachbeobachtungsprotokoll innerhalb der verschiedenen Therapiegruppen. Hieraus gehen hervor die Patientenzahl und der Zeitpunkt von Todesfällen bzw. vom Ende der Nachbeobachtung lebender oder verschollener Patienten.

Tab. 18 Nachbeobachtungsprotokoll

Jahre nach Therapie	Operation				komb. Therapie				Bestrahlung			
	l	+	v	t	l	+	v	t	l	+	v	t
0 - 1	48	10	6	1	41	1	1	-	66	4	3	-
1 - 2	31	1	-	1	39	2	-	-	59	3	2	-
2 - 3	29	2	-	2	37	-	-	-	54	-	-	-
3 - 4	25	-	-	3	37	3	1	-	54	1	2	1
4 - 5	22	1	-	-	33	-	1	-	50	2	-	-
5 - 6	21	1	-	2	32	1	-	-	48	1	-	4
6 - 7	18	-	1	1	31	-	-	1	43	1	-	3
7 - 8	16	1	-	-	30	-	-	-	39	3	-	5
8 - 9	15	-	-	-	30	-	-	-	31	-	-	2
9 - 10	15	1	-	1	30	1	-	-	29	-	-	3
10 - 11	13	-	-	2	29	1	-	1	26	-	-	2
11 - 12	11	1	-	1	27	1	1	2	24	-	-	-
12 - 13	9	-	-	-	23	-	-	-	24	1	-	3
13 - 14	9	-	-	-	23	3	-	2	20	-	-	4
14 - 15	9	-	-	1	18	-	-	-	16	1	1	3
15 - 16	8	-	-	-	18	-	-	3	11	1	-	-
16 - 17	8	-	-	1	15	-	-	1	10	-	-	-
17 - 18	7	-	-	3	14	-	-	5	10	-	-	3
18 - 19	4	1	-	-	9	-	1	1	7	-	-	3
19 - 20	3	-	-	3	7	1	-	6	4	-	-	4

l = lebend zu Beginn des Jahres

+

v = verloren während des Jahres

t = teilbeobachtet, d. h.: Pat. lebt, Therapie liegt nicht länger zurück

Betrachtet man die Überlebenszeiten für die verschiedenen Tumorarten, so ergibt sich bei unseren Patienten eine 5-Jahres-Überlebens-

zeit von 77 % für Männer und von 75 % für Frauen mit chromophobem Hypophysenadenom, bzw. von 69 % für Männer und von 83 % für Frauen mit eosinophilem Adenom. In den Diagrammen 6 und 7 sind jeweils die Werte für die Männer bzw. für die Frauen zusammengestellt.

Diagramm 6 Absterberate der Männer, bezogen auf die Tumorart
(---- chromophobe Adenome, — eosinophile Adenome)

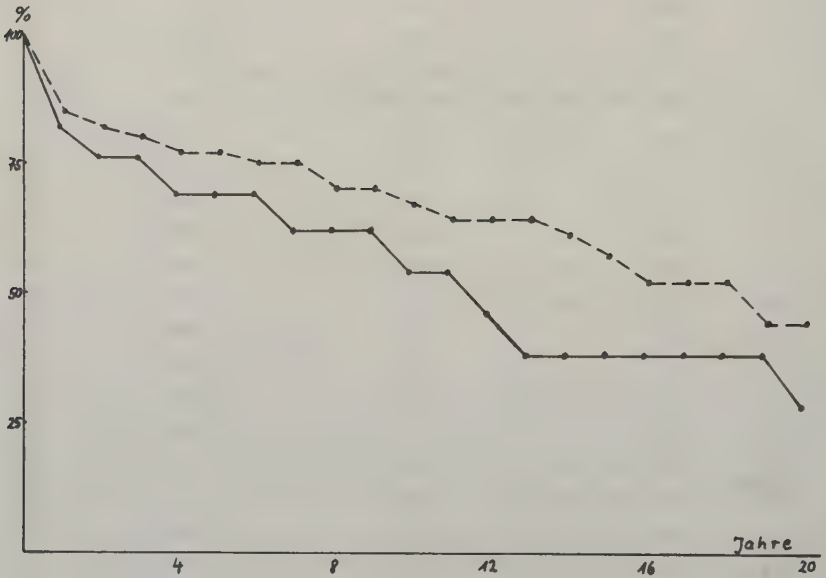
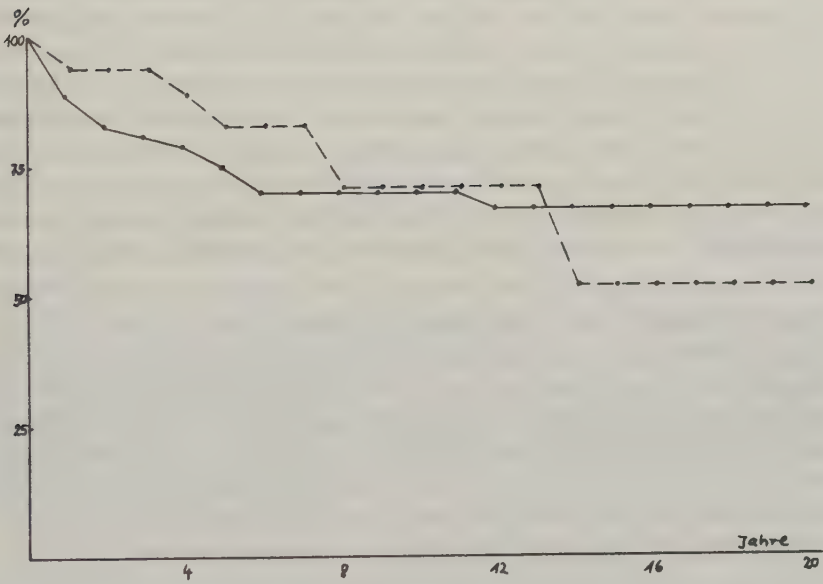


Diagramm 7 Absterberate der Frauen, bezogen auf die Tumorart
(---- chromophobe Adenome, ——— eosinophile Adenome)



Nur wenige Autoren geben derartig günstige Überlebensquoten an (22, 23, 26, 27), und zwar liegen bei ihnen die Werte für alle Therapieformen etwa gleich hoch. Etwas niedriger als bei uns liegen die Zahlen von Bakay (1), Nittinger (38) und Svien, Colby und Kearns (46). Dagegen finden sich extrem unterschiedliche Zahlen bei Sheline, Boldrey und Philipps (45), wo wie bei uns etwa 80 % der kombiniert behandelten Patienten, aber nur 16 % der Operierten 5 Jahre oder

länger lebten. Ein ebenfalls sehr schlechtes 5-Jahres-Ergebnis nach Operation geben Tönnis, Oberdisse und Weber (48) an. Ein ähnlicher Trend findet sich bei Grant (19), der eine 5-Jahres-Überlebensquote von 59 % nach kombinierter Behandlung, aber nur von 22 % nach Operation angibt. Eine Verteilung mit umgekehrtem Vorzeichen findet sich bei Davidoff und Feiring (8), bei denen nach einer Operation im Mittel etwa 70 %, nach einer Bestrahlung etwa 30 % und nach einer kombinierten Behandlung etwa 50 % der Patienten 5 Jahre oder länger lebten. Diese Unterschiede können nicht durch das Alter der jeweiligen Arbeiten erklärt werden, denn diejenigen Autoren, bei denen die Operation relativ schlechte Überlebensergebnisse erzielt, haben ihre Zusammenstellungen erst nach dem Zweiten Weltkrieg veröffentlicht, so daß man nicht mehr von Anfangsschwierigkeiten der Hypophysenoperationstechnik sprechen kann. Aber auch einer einseitigen Bevorzugung der einen oder der anderen Therapieart durch die Autoren können die großen Unterschiede zwischen den 5-Jahres-Überlebenszeiten bei Bestrahlung und kombinierter Therapie einerseits und der Operation andererseits nicht zugeschrieben werden. Sowohl Grant (19) wie auch Sheline, Boldrey und Philipps (45) und Tönnis, Oberdisse und Weber (48) und auf der anderen Seite Davidoff und Feiring (8) sind der Meinung, daß alle Therapiearten je nach der vorliegenden Situation ihren Indikationsbereich haben.

Zusammenfassend kann man wohl sagen, daß, was die Überlebenszeit angeht, die Kombinationstherapie und die Bestrahlung vor der operativen Behandlung die günstigeren Erfolge zeigen.

VII. Spätresultate

Von den nach längerer Zeit nachuntersuchten Patienten, die wegen eines chromophoben Hypophysenadenoms behandelt worden waren, wiesen 25 % der Operierten, 40 % der kombiniert Behandelten und 85,7 % der Bestrahlten einen normalen Visus auf. Auch bei den Opticus- und den Gesichtsfelduntersuchungen liegt derselbe Trend vor. Unter den Bestrahlten befindet sich auch der höchste Anteil derjenigen, die bei der Nachuntersuchung einen normalen Hormonhaushalt aufwiesen.

Da wir bei den eosinophilen Adenomen praktisch nur bestrahlte Patienten nachuntersuchen konnten, lassen sich keine Vergleiche anstellen. Aber auch hier gilt, daß die Mehrzahl der Patienten normale Nachuntersuchungsbefunde aufweist. Eine im ganzen gesehen ähnliche Prozentverteilung berichten in der Literatur Davidoff und Feiring (8), Frank (14) und Grant (18). Van Gielse (16) teilt mit, daß die Stoffwechsellage bei 2/3 seiner Patienten durch eine Bestrahlung gebessert worden sei. Eine Besserungsrate von über 70 % nach Operation hat lediglich Horrax (27), der allerdings keine Patienten einer alleinigen Bestrahlungstherapie zuführte. Etwa gleich gute Erfolge von Operation und Bestrahlung berichten Rand und Rand (39). Die günstigsten Ergebnisse nach längerer Zeit bei einem Hypophysenadenom scheinen sich also nach einer Bestrahlungsbehandlung einzustellen.

Dabei darf man aber nicht außer acht lassen - und das gilt sinngemäß auch für die Frühresultate -, daß von vorneherein die Patienten, deren Augenlicht bedroht ist, operiert werden, während die Patienten, die zu einem früheren Zeitpunkt den Arzt aufsuchen und sich noch nicht in einem gefährlichen Zustand befinden, eher für eine Bestrahlung in Frage kommen.

K. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden bei insgesamt 163 Patienten mit histologisch verschiedenartigen Hypophysenadenomen die Behandlungsergebnisse nach Bestrahlung, Operation oder der Kombination beider Methoden verglichen.

Bei den Patienten wurde ein internistischer, neurologischer, ophthalmologischer und endokrinologischer Status erhoben und den entsprechenden Befunden nach Durchführung einer Therapie gegenübergestellt. Außerdem wurden bei der Beurteilung der Therapieerfolge die Frühletalität, die Arbeitsfähigkeit, die Überlebenszeit der Verstorbenen und die Beobachtungsdauer der lebenden Patienten in Betracht gezogen.

1. In Übereinstimmung mit dem Schrifttum fanden wir ein Überwiegen der chromophoben Adenome, die vorwiegend zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr auftraten und beide Geschlechter in gleicher Häufigkeit betrafen.

Auch für die meist bei 30- bis 40jährigen auftretenden eosinophilen Adenome sahen wir im Gegensatz zu den Literaturangaben keine Geschlechtspräferenz.

2. Wie die meisten Autoren sahen wir als charakteristisches Symptom des chromophoben Adenoms die Sehstörung, insbesondere die bitemporale Hemianopsie, häufig begleitet von sekundären Störungen der Sexualfunktionen.

Für das eosinophile Adenom erscheint in unserem Krankengut wie in der Literatur die Akromegalie als kennzeichnendstes Symptom. Unter unseren Patienten fand sich im Vergleich zu anderen Veröffentlichungen ein hoher Anteil mit suprasellärer Tumorausdehnung, nämlich über 70 % beim chromophoben, knapp unter 50 % beim eosinophilen Adenom.

3. Die Operationsletalität liegt bei den Patienten, die in der Neurologischen Klinik der Universität München erfaßt wurden, mit 11,3 % für das chromophobe und mit 9,9 % für das eosinophile Adenom etwa im Bereich der Angaben anderer Autoren.

Das gleiche gilt mit 2,6 % für die Sterblichkeit im Rahmen einer Bestrahlungstherapie.

4. Der ophthalmologische Befund wurde bei unseren Patienten am günstigsten durch eine Bestrahlung beeinflusst: 70% wurden normal oder gebessert, durch eine Operation nur 32%.

Die Literaturmitteilungen hierzu sind nicht einheitlich, da die Indikationsstellung für die einzelnen Therapiearten und die Beurteilung der Ergebnisse von den einzelnen Autoren unterschiedlich gehandhabt werden.

5. Die Arbeitsfähigkeit wurde am besten erhalten oder wiederhergestellt nach einer Bestrahlungsbehandlung. Genauere Angaben sind wegen der lückenhaften Erfassung nicht zu machen.

Auch hier differieren die Schrifttumsangaben.

6. Die Rezidivquote war bei den in der Nervenklinik der Universität München bestrahlten Patienten mit 22% am höchsten. Von den Operierten und kombiniert Behandelten bekamen jeweils 15% Rezidive.

Die Angaben anderer Untersucher sind sehr unterschiedlich.

Eine kombinierte Therapie erscheint zur Verhütung eines Rezidives am günstigsten, da hier die Rezidive später auftreten als nach einer Operation.

7. Wie bei den meisten Berichterstattern ist auch bei unserem Krankengut die 5-Jahres-Überlebensziffer nach einer Operation mit 76 % am niedrigsten. Die entsprechende Zahl für die bestrahlten Patienten beträgt 84 %. Ein ähnlicher Trend besteht für die 10-Jahres-Überlebenszeit.

Etwa 75% aller unserer Adenompatienten lebten länger als 5 Jahre.

8. Die günstigsten Langzeitergebnisse, was die ophthalmologischen und die endokrinologischen Befunde betrifft, fanden wir in Übereinstimmung mit den Angaben vieler anderer Beschreiber nach einer Bestrahlung. 86 % der Bestrahlten, aber nur 25 % der Operierten weisen einen normalen Visus auf.

9. Schwangerschaften traten 1mal nach der Operation eines chromophoben Adenoms und 2mal bei einer wegen eines eosinophilen Adenoms bestrahlten Patientin auf.

Entsprechende Fälle aus der Literatur werden berichtet.

An weiteren Besonderheiten wird außerdem das Zusammentreffen von Hypophysenadenomen mit anderen intrakraniellen Tumoren bei den Patienten der Nervenklinik der Universität München erwähnt.

L. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) BAKAY, Louis:
The results of 300 pituitary adenoma Operations (Prof. H. Olivecrona's series)
J. of Neurosurg. 7, S. 240 - 255 (1950)
- (2) BARTMANN, Wilhelm:
Über Geschwülste der Hypophyse und ihre Behandlung
Düsseldorf: Diss. 1939
- (3) BERCLERE, A.:
Technique, résultats, indications et contre-indications de la roentgenthérapie des tumeurs hypophysaires
Rev. neurol. Jg. 29, Nr. 6, S. 808 - 816 (1922)
- (4) BURIAN, K., PENDL, G., SALAH, S.:
Über die Rezidivhäufigkeit von Hypophysenadenomen nach transfrontaler, transsphenoidaler oder zweizeitig kombinierter Operation
Wien. med. Wschr. 120, S. 833 - 836 (1970)
- (5) CARLSON, David H., MARSH, Spinks H.:
Cobalt-60-Teletherapy of Pituitary Adenomas
Rad. 98, S. 655 - 659 (März 1971)
- (6) CHAMLIN, Max, DAVIDOFF, Leo M., FEIRING, Emanuel H.:
Ophthalmologic changes produced by pituitary tumors
Amer. J. Ophthalm. 40, S. 353 - 368 (1955)
- (7) CHANG, Chu Huai, POOL, J. Lawrence:
The Radiotherapie of Pituitary Chromophob Adenomas. An Evaluation of Indication, Technique and Result
Rad. 89, S. 1005 - 1016 (Dez. 1967)
- (8) DAVIDOFF, FEIRING:
Surgical Treatment of Tumors of the Pituitary Body
Amer. Journ. of Surg. 75, 1, S. 99 - 136, (1948)
- (9) EISELSBERG, A.:
Zur Operation der Hypophysengeschwülste
Med. Klin. 1929/2, S. 1311 - 1312

- (10) ERDELYI, Józef:
Röntgenbehandlung der Geschwülste der Hypophysengegend
Strahlenther. 61, S. 241 - 253, (1938)
- (11) FISCHER, Peter-Axel:
Hypophysenadenome.
Psychopathologie und Endokrinologie
Stuttgart: Ferdinand Enke 1963
- (12) FLEISCHER, B.:
Zur Klinik der Hypophysengeschwülste
Z. Laryng. usw. 24, S. 7 - 27 (1933)
- (13) FRANK, Ellis:
Radiotherapy in the Treatment of Pituitary Basophilism and
Eosinophilism
Proc. Roy. Soc. Med. 42, S. 853 - 860 (1949)
- (14) FRAZIER, C.H.:
An Approach to the Hypophysis through the anterior Cranial Fossa
Ann. Surg. 57, S. 145 - 150, 1913
- (15) FRIK, Karl:
Zur Röntgenbehandlung der Hypophysentumoren
Strahlenther. 42, S. 437 - 452 (1931)
- (16) GILSE, H.A. van:
Tumor of the hypophysis with acromegaly: clinical signs
and symptoms after irradiation of the hypophysis
Ned. T. Geneesk. 114, S. 750 - 753 (1970)
- (17) GRAMEGNA, A.:
Un cas d'acromégalie traité par la radiothérapie
Rev. neurol. 17, S. 15 - 17 (1909)
- (18) GRANT, Francis C.:
The surgical treatment of pituitary adenomas
J. amer. med. Assoc. 113, S. 1279 - 1282 (1939)

- (19) GRANT, Francis C.:
Surgical experience with tumors of the pituitary gland
J. amer. med. Assoc. 136, S. 668 - 672 (1948)
- (20) HALSTEAD, A.E.:
Remarks on the operative treatment of tumors of the Hypo-
physis
Aurg., Gynec und Obst. 10, S. 494 - 502 (1910)
- (21) HARE, Clarence C., DYKE, Cornelius G.:
Roentgen Therapy of Pituitary Tumors. Report of Twenty Cases
Arch. of Ophthalm. 10, S. 202 - 225 (1933)
- (22) HEIMBACH, Sidney B.:
Follow-up Studies on 105 cases of verified chromophobe and
acidophile pituitary adenoma after treatment by transfrontal
operation and X-ray irradiation
Acta neurochir. (Wien) 7, S. 101 - 155 (1959)
- (23) HENDERSON:
The pituitary adenoma, a follow-up studie of the surgical
results in 338 cases
(Dr. H. Cushing's series)
Brit. Journ. Surg. 26, S. 811 - 921 (April 1939)
- (24) HEUER, G.J.:
Surgical Experiences with an intracranial Approach to
Chiasmal Lesions
Arch. Surg. 1, S. 368 - 381 (1920)
- (25) HIRSCH, Oscar:
Die operative Behandlung von Hypophysentumoren nach endo-
nasalen Methoden
Archiv für Laryngol. u. Rhinol. 26, S. 529 (1912)
- (26) HORRAX, Gilbert:
The chromophobe pituitary adenomas: surgical and radiation
treatment
Surg. Clin. N. Amer. 1951, S. 877 - 881

- (27) HORRAX, G., HARE, H.F., POPPEN, J.L., HURXTHAL, L.M.,
YOUNGHUSBAND, O.Z.:
Chromophobe pituitary tumors. Treatment
J. Clin. Endocrin. a. Metabolism 12, S. 631 - 641 (1952)
- (28) HORSLEY, von: On the technique of operations on the central
nervous system
Brit. med. J. II, S. 411 (1906)
- (29) HURXTHAL, Lewis M., YOUNGHUSBAND, Omar Z.:
Diagnosis of hypopituitarism assoziated with chromophobe
tumor (presumed or verified)
Radiol. 52, S. 179 - 185 (1949)
- (30) JESUFOWA, F.J., CZERNY, L.J., HEINISMANN, J.I.:
Beiträge zur Klinik und Röntgentherapie der Tumoren der
Hypophysengegend
Klin. Mbl. Augenheilk. 85, S. 344 - 374 (1930)
- (31) KARBACHER, P., et al.:
Augensymptome bei Patienten mit Hypophysentumoren aus der
Züricher Augenklinik und dem Züricher Röntgeninstitut von
1924 - 39
Klin. Mbl. Augenheilk. 103, S. 541 - 557 (1939)
- (32) KOENIG, F.: Zur Totalexstirpation der Hypophysis cerebri
Berlin. klin. Wschr. 46, S. 1040 (1900)
- (33) LOEWE:
Zur Chirurgie der Nase
Berlin. klin. Wschr. 1909
- (34) MARGUTH, F.:
Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der Hypophysen-
adenome
Zbl. Neurochir. 19, S. 108 - 117 (1959)
- (35) MÜLLER, Hermann:
Ergebnisse der Bestrahlung von Hypophysentumoren
Kiel: Dissertation 1939 (1938)

- (36) MUNDINGER, F.:
Die intraselläre protrahierte Langzeitbestrahlung von Hypophysenadenomen mittels stereotaktischer Implantation von Iridium 192
Acta radiol. (Stockh.), Ther. Phys. Biol. 8, S. 55 - 62 (1959)
- (37) NEMENOV, M., JUGENBURG, A.:
Die Strahlenbehandlung der Hypophysentumoren
Strahlenther. 30, S. 239 - 276 (1928)
- (38) NITTINGER, Dora:
Ergebnisse der Strahlenbehandlung bei Hypophysentumoren
Strahlenther. 82, S. 367 - 378 (1950)
- (39) RAND, Carl W., RAND, Robert W.:
Pituitary tumors
Ann. Int. Med. 46, S. 301 - 315 (1957)
- (40) RAPP, Lore:
Über die Hypophysentumoren und ihre Behandlung
Tübingen: Dissertation 1934
- (41) RAY, Bronson S., PATTERSON, Russel H.:
Surgical experience with chromophob adenomas of the pituitary gland
J. Neurosurg. 34, June 1971
- (42) SCHÄRER, K.:
Die Strahlenbehandlung der Hypophysenerkrankungen.
Zürcher Erfahrungen
Oncologia (Basel) 4, S. 131 - 166 (1952)
- (43) SCHLOFFER, H.:
Zur Frage der Operationen an der Hypophyse
Beitr. Klin. Chir. 50, S. 767 (1906)

- (44) SHELINE, Glenn E.:
Untreated and Recurrent Chromophobe Adenomas of the Pituitary
Am. J. Roentgenology, Vol. 112, Nr. 4, S. 768 - 773 (1971)
Rad. Therapy and Nuclear Med.
- (45) SHELINE, G.E., BOLDREY, E.B., PHILIPPS, T.L.:
Chromophob Adenomas of the Pituitary Gland
Am. J. Roentgenol., Rad. Therapy and Nuclear Med., 92, S. 160 -
173, (1964)
- (46) SVIEN, H.J., COLBY, jr., M.J., KEARNS, T.P.:
Comparison of results after surgery and after irradiation in
pituitary chromophobe adenomas
Acta radiol. (Stockh.), Ther. Phys. Biol. 5, S. 53 - 66 (1966)
- (47) TÖNNIS, W.;
Anzeigstellung zur operativen Behandlung der Geschwülste im
Bereich des Türkensattels
Klin. Mbl. Augenheilk. 114, S. 1 - 18 (1949)
- (48) TÖNNIS, W., OBERDISSE, K., WEBER, E.:
Bericht über 264 operierte Hypophysenadenome
Acta neurochir. (Wien) 3, S. 113 - 130 (1953)
- (49) TÖNNIS, W., BRILMAYER, H., MARGUTH, F.:
Endokrinologische Gesichtspunkte bei der Behandlung der Hy-
pophysenadenome
Dtsch. med. Wschr. 1955, S. 845 - 847
- (50) WISE, B.L., BROWN, H.A., NAFFZIGER, H.C., BOLDREY, E.B.:
Pituitary adenomas, carcinomas and craniopharyngeomas
Surg. Gyn. and Obstet. 101, S. 185 - 193 (1955)
- (51) WOHLLAIB, Rudolf:
Therapie der Hypophysentumoren
München: Dissertation 1940
- (52) SWOBODA, Walter:
Allgemeine bayerische Sterbetafel 1960/62
Zeitschrift des Bayrischen Statistischen Landesamtes 96,
64/2

- (53) CUTLER, S.J., EDERER, F.:
Maximum Utilization of Life Table Methods in Analyzing
Survival.
J. Chron. Diss. 1958, S. 699 - 712

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. K. Decker für die Überlassung des Themas danken.

Herrn Prof. Dr. H. Hippius danke ich für die Arbeitsmöglichkeit an seiner Klinik und für die Übernahme des Korreferates.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Oberarzt Dr. H. Angstwurm. Seine immer freundliche Beratung und Hilfe waren mir sehr wertvoll.

Ebenso möchte ich danken Herrn Dr. Chr. Spalek für die Nachuntersuchungen in der Augenklinik und Herrn Prof. Dr. J. J. Karl, leitender Oberarzt der I. med. Klinik, und seinen Mitarbeitern für die Durchführung der Blutuntersuchungen.

LEBENS LAUF

Am 25. Oktober 1948 wurde ich, Irmtraut Daubenschütz, geborene Becht, als älteste Tochter des Diplom-Chemikers Dr. Karl-Heinz Becht und seiner Ehefrau Ingeborg, geborene Schmidt, in Kronberg/Taunus geboren.

Ab 1955 besuchte ich die Volksschule in Karlsruhe, anschließend das Lessing-Gymnasium in Karlsruhe, das Luise-Gymnasium in München und das Gymnasium in Starnberg, wo ich 1968 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1968/69 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München das Medizinstudium. Nach der Ärztlichen Vorprüfung studierte ich im Wintersemester 1971/72 an der Eberhard-Karl-Universität Tübingen, kehrte aber nach einem Semester wieder nach München zurück, wo ich im Juni 1974 die Ärztliche Prüfung bestand.

Seit September 1974 bin ich mit dem Arzt Dr. Reinhold Daubenschütz verheiratet.

Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich auf der Inneren Abteilung der Stiftsklinik Augustinum in München, am Städtischen Krankenhaus München-Neuperlach auf der allgemein-chirurgischen und am Städtischen Krankenhaus München-Schwabing auf der pädiatrischen Abteilung.

Am 22. 1. 1976 erhielt ich meine Approbation als Ärztin.

Zur Zeit arbeite ich in einer Internistenpraxis in München.

